

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri NEUVILLE
né le 23 Mars 1935 à Clermont-Fd (P.-de-F.)

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 6 Avril 1965

Les Infections
à *Listeria Monocytogenes*
A propos de deux cas
de méningite chez l'adulte

Président : M. TERRASSE *Professeur*
Membres du Jury : M. VAURS *Professeur*
M. GLUZEL *Maître de Conférences Agrégé*
M^{me} MOINADE *Maître de Conférence Agrégé*

IMPRIMERIE PAUL COUTY
CLERMONT-FERRAND
1965

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri NEUVILLE
né le 23 Mars 1935 à Clermont-Fd (P.-de-D.)

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 6 Avril 1965

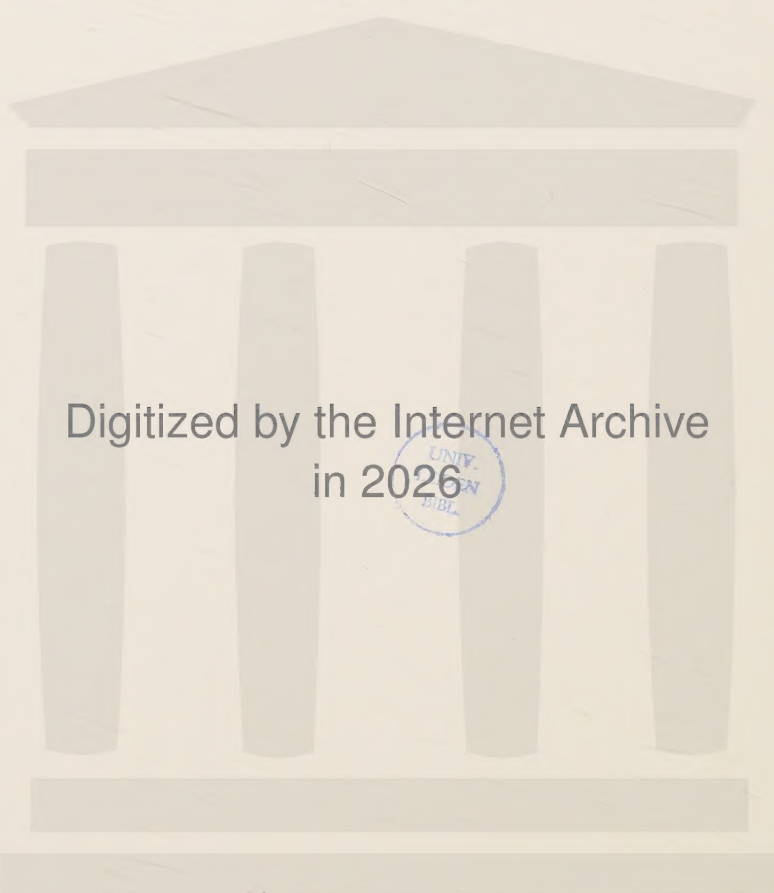
Les Infections
à *Listeria Monocytogenes*
A propos de deux cas
de méningite chez l'adulte

Président : M. TERRASSE *Professeur*

Membres du Jury : M. VAURS *Professeur*

M. CLUZEL *Maître de Conférences Agrégé*

M^{me} MOINADE *Maître de Conférence Agrégé*



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Doyen : R. CUVELIER

Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER et GAUTHIER

I. Professeurs titulaires :

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
BERNARD-GRIFFITHS. — Clinique Médicale A.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
GRAS. — Thérapeutique.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pncumo-phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POURRAT. — Matière Médicale.
ROUHER. — Clinique Opthalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II. Professeurs sans chaire :

- MM. BASTIDE. — Sciences Naturelles.
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.
POROT. — Neurologie et Psychiatrie.

III. Maîtres de Conférences agrégés :

- MM. ALFIERI. — Physique Médicale.
BERGER. — Chimie Analytique.
BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
MM. CLUZEL. — Bactériologie.
N. — Biochimie médicale.
DELAGE. — Anatomie pathologique.
Mmes GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE. — Médecine générale.

IV. Agrégés :

- MM. CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
FOURIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie générale.
JALLUT. — Médecine Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
MERCIER. — Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
MM. RENARD. — Pncumo-phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Secrétaire Principal de la Faculté : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

A MA FILLE, A MA FEMME

A MES PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier des Palmes Académiques

Croix de Guerre 1939-45

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur VAURS

Professeur de Bactériologie et Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Officier de la Santé Publique

Monsieur le Professeur Agrégé CLUZEL

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie

Madame le Professeur Agrégé MOINADE

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale et
de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE CLERMONT-FD

PLAN

Introduction.

Première Partie : LA LISTERIOSE HUMAINE

HISTORIQUE.

BACTÉRIOLOGIE.

- Morphologie de L.M.
- Mobilité. Résistance. Vitalité.
- Caractères cultureux.
- Pouvoir pathogène expérimental.
- Caractères antigéniques et sérologiques.
- Moyens d'identification; diagnostic différentiel.
- AntibioGramme.

ÉPIDÉMIOLOGIE.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

- Anatomie macroscopique.
 - Topographie.
 - Aspect des lésions.
- Histologie : le nodule listérien.
- Anatomie pathologique des lésions méningées et encéphaliques.

ÉTUDE CLINIQUE.

- A. *Les méningites listériennes.*
 - Evolution.
 - Clinique.
 - Méningite du N.N.
- B. *Les encéphalites à L.M.*
- C. *La listériose nodulaire disséminée.*
- D. *La listériose de la femme enceinte.*
- E. *Formes cliniques rares :*
 - Endocardites.
 - Formes pleuro-pulmonaires.
 - Formes localisées et bénignes.
 - forme oculo-ganglionnaire.
 - formes localisées monosymptomatiques.

Deuxième Partie : LES MENINGITES A L.M.

NOS OBSERVATIONS.

N° 1.

N° 2.

DISCUSSION, POINTS COMMUNS.

LE DIAGNOSTIC.

- Examen direct.
- Hémoculture.
- Culture du L.C.R.

LA SÉROLOGIE.

- Réaction d'agglutination antigènes H. et O.
- Réaction de déviation au complément.

LA MONONUCLÉOSE SANGUINE.

LE PRONOSTIC.

LE TRAITEMENT.

- Antibiotiques.
- Sulfamides.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'étude de l'infection listérienne qui est en fait une anthroponozoonose, intéresse depuis quelques années de plus en plus les cliniciens. En effet, les observations se multiplient et des travaux toujours plus nombreux y sont consacrés. Cette maladie autrefois considérée comme exceptionnelle, devient une affection qui doit figurer maintenant dans certains diagnostics.

La confusion a régné dans son étude (cf.: Historique) et même à l'heure actuelle bien des points demeurent imprécis.

*Les observations de deux cas de méningite à *Listeria monocytogènes* nous ont incité à tenter de réaliser une mise à jour de nos connaissances actuelles dans le domaine des infections listériennes. Notre idée directrice a été d'essayer de dresser un tableau synthétique de cette infection, nous y apporterons chemin faisant nos modestes conclusions personnelles. Pour plus de clarté nous avons choisi de diviser ce travail en deux parties.*

1°) Une partie est destinée à l'étude générale de l'infection listérienne, où nous avons essayé de grouper et de classer ce qui a été dit à ce sujet, afin de tenter une description des principales formes cliniques.

2°) La deuxième partie concerne la publication de nos observations. Nous les discuterons et les comparerons avec les critères classiques définis dans la partie précédente. Enfin nous soulèverons quelques hypothèses dans le domaine thérapeutique et nous nous efforcerons de dégager quelques notions pratiques pour le clinicien.

LA LISTERIOSE HUMAINE

HISTORIQUE

L'étude historique de la découverte de L.M. est pleine d'intérêt.

— En 1911, c'est en Suède que HULPHERS décrit pour la première fois un bacille inconnu dans les foyers nécrotiques de foies de lapins morts de septicémie, bacille qu'il nomme « Bactérium Hepatis ».

— En 1917, en Australie, ATKINSON décrit un bacille qu'il suppose appartenir au groupe des corynebactéries, bacille qui avait provoqué une épidémie de méningites purulentes infantiles. Ce sont en fait les premiers cas humains de listériose cités.

— En 1921, DUMONT et COTONI isolent d'un pus méningé un bacille semblable au bacille du rouget du porc; ce bacille sera ensuite classé parmi les *Listéria* par COTONI lui-même en 1942.

— En 1926, MURRAY, WEBB, SWANN à Cambridge sont frappés par l'importance de la mononucléose sanguine chez les animaux survivant à une épizootie et proposent l'appellation de l'agent causal « Bactérium monocytogène ». C'est la première étude bactériologique valable de L.M.

— En 1927, en Afrique du Sud, PIRIE propose le terme de *Listerella* (en hommage à Lord LISTER) pour l'agent responsable d'une maladie de la gerbille — « la maladie de la rivière Tigre ».

— En 1934, BURN, travaillant sur des cas de méningites du nouveau-né, isole un bacille du sang des sujets atteints. D'autres auteurs, ALLEN, TESDAL, GIBSON, SCHULTZ, TERRY, BRICE et GERBHARD décrivent également des cas de méningites et attribuent la maladie à « *Corynebactérium Parvulum* ».

— En 1939, Mary BARBER différencie le bacille « *Listéria monocytogènes* » et le bacille « *Erysipelothrix rhusiopathiae* » (rouget du porc). Le terme L.M. est adopté définitivement au 3^e Congrès International de Microbiologie de New-York sur proposition de PIRIE, à cause de la monocytose qu'on retrouve régulièrement chez l'animal.

A ce moment, le germe a été retrouvé dans l'infection de nombreuses espèces animales et dans divers cas humains. Il semble en fait que la maladie sévissait déjà chez l'homme à la fin du siècle dernier : les lésions de pseudo-tuberculose décrites par HENLÉ et ASCHOFF évoquent bien celles de la listériose généralisée nodulaire (1893) (POTEL). En 1927 également, NYLFELDT avait retrouvé le germe dans le sang d'un malade présentant une mononucléose infectieuse.

Depuis 1942, les publications se succèdent.

— En France, observations de HARVIER en 1943, René MARTIN en 1948.

— En 1948, SÉDALLIAN et ses collaborateurs décrivent des formes méningées et des formes pleuropulmonaires.

— 151 nouveaux cas sont signalés en 1951. A la même date, GIRARD et MURRAY concluent que L.M. n'est pas l'agent de la mononucléose infectieuse. En 1951 également, REISS, POTEL et KREBS rapportent les observations de listériose nodulaire du nouveau-né « *Granulomatosus Infantiseptica* » qu'ils attribuent à « *Corynebactérium Infantiseptica* ».

— En 1953-54, ALEX et POTEL démontrent la transmission transplacentaire de l'infection chez le nouveau-né.

Les travaux de SEELIGER et collaborateurs allemands, de POTEL et d'autres auteurs, mettent l'accent sur l'identité des germes auparavant décrits sous des formes diverses et soulignent la parenté des listérioses humaines et animales. En 1955, 1957, 1961, SEELIGER effectue une remarquable synthèse des connaissances sur les listérioses (57).

— En 1955 sont publiées les observations de COULOMBIER (15), BENAZET (7), ENJALBERT (28), SARRUT, ALLISON et ROSSIER. Ces auteurs rapportent les deux premiers cas de listériose néo-natale.

— En 1958, SEELIGER compte 260 cas mondiaux de formes nodulaires disséminées.

— En 1960, COUTEL Y., Mme RICHIER, JEZEQUEL Ch. et BERNARD C. (17), publient des cas de listériose néo-natale. Joëlle PANAGET (48) groupe dans sa thèse en 1962, 11 cas de listériose néo-natale observés à Rennes.

En 1960 également, sont publiées les observations de GERBAUT (33), DELORE (19), MONNET (45), NEINMANN (47), BRET (11).

— En 1962, un congrès consacré à l'étude de la listériose se tient à Montana, aux U.S.A.

— En 1963, travaux de LAUMONNIER à Paris (38) et de MARTIN à Rouen.

— En 1963, la listériose fait l'objet de publication en Touraine : listériose congénitale septicémique (DESBUQUOIS, BOULARD, JOBARD, POMMIER, BENATRE, MERCAT) (20).

— A Nantes : méningo-encéphalite (GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO, LEMOUROUX, BESANÇON, BUREAU).

— Des cas de formes méningées sont observés également à Nancy.

— Et à Lyon en 1964 (HUBERT, DESPEIGNES, COTTON), 4 cas.

D'autres aspects de la maladie sont décrits en 1964 également à Bordeaux (AUBERTIN E., DULONG DE ROSNAY, AUBERTIN J., VEAUX, LATRILLE, DURIEZ) (2) (3).

Ainsi s'est affirmée la notion de listériose maladie animale et humaine. Les bactériologistes connaissant bien le germe peuvent l'identifier rapidement, les cliniciens décrivent les divers aspects de la maladie et proposent des traitements efficaces. Malheureusement bien des cas de Listériose demeurent encore non diagnostiqués, car les cliniciens peu avertis de son existence négligent de l'évoquer et de demander l'examen bactériologique qui, seul, dans l'état actuel des choses, permet un diagnostic formel.

BACTERIOLOGIE

Au début de ce chapitre plus spécialement consacré à l'étude bactériologique, il nous faut d'abord situer *Listeria monocytogenes* parmi les autres micro-organismes.

L.M. appartient à la famille des bactériaceae Gram +, de l'ordre des bactériaes, classe des asporulales qui elles-mêmes appartiennent au sous-embranchement des eubactéria.

Morphologie et colorabilité.

C'est un petit bacille en forme de bâtonnet à bouts arrondis. Il mesure de 1 à 1,5 μ de long et 0,5 μ de large, ceci dans sa forme classique. Il peut se présenter, notamment en culture, sous une forme plus filamenteuse.

Il ne possède pas de capsule, il ne produit pas de spores. En culture à 28°, ce germe est cilié et mobile. A l'examen direct des produits pathologiques il peut être intra ou extracellulaire.

L.M. prend le Gram. Il faut quand même noter que ce bacille en vieillissant perd son aptitude à la coloration de Gram, ceci surtout en culture où au bout de cinq jours apparaît déjà cette tendance. Ce même phénomène est noté pour le bacille diphtérique.

L.M. peut se grouper en amas mais très rarement, il est plus volontiers isolé ou associé en « V »; ceci dans les produits pathologiques. En culture, les premiers jours les mêmes caractères de groupement s'observent, mais avec le vieillissement on trouve beaucoup de formes filamenteuses qui évoquent *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Mobilité du germe.

Si la culture s'est développée à 28° C, ce microbe est doué de mobilité : il traverse le champ du microscope en ligne droite ou en faisant des pirouettes. Il possède 4 à 5 cils.

Cette mobilité est un caractère très important pour sa différenciation.

Vitalité de L.M.

La résistance du germe peut être considérée comme grande. Les diverses études ont établi que :

— L.M. est détruit en 1 h à 56° C, 1/2 h à 60° C.

— Il résiste mieux au froid, il se multiplie encore à + 4° C.

— Son maximum de croissance se fait entre 30 et 37° C.

Sa vitalité est encore accrue du fait qu'il est aérobie-anaérobie facultatif.

Une culture sur bouillon ascite à la température du laboratoire subsiste deux mois, en ampoules scellées à l'abri de la lumière et de l'oxygène; cette culture reste vivante deux ans. A la glacière les cultures se conservent plusieurs semaines.

Le pH optimum des cultures est de 7,2 à 7,4, les extrêmes étant de 5,6 et 9,6. On peut le cultiver (SEELIGER) (57) en milieu hypersalé à 16 % à pH 6.

Caractères cultureux.

Nous étudierons la culture de L.M. sur les milieux usuels et d'identification ainsi que ses caractères métaboliques.

I. — CULTURE SUR MILIEUX USUELS.

Sur les milieux liquides (bouillon et bouillon glucosé à 0,5 %) en 24 heures apparaissent des colonies fines de 0,2 à 0,8 mm de diamètre, à bords réguliers, de couleur gris bleuté. Dans la gélose de Veillon les colonies apparaissent dans les deux zones d'anaérobiose et d'aérobiose.

Il nous faut décrire également, comme pour beaucoup de micro-organismes, les formes Smooth et Rough des cultures.

— Sur les milieux liquides :

La forme S donne un trouble homogène, léger, s'émulsionnant bien. Elle est légèrement hémolytique sur gélose au sang.

Elle contient des germes caractéristiques.

La forme R donne un voile épais en surface et un dépôt au fond. Elle s'émulsionne difficilement. Les germes sont souvent filamenteux.

— Sur les milieux solides :

La forme S donne de petites colonies de 1 mm de diamètre, circulaires à bords nets, transparents et lisses.

La forme R donne des colonies plus importantes, de 3 mm de diamètre, irrégulières, mates, leur surface est plissée.

II. — CULTURE SUR MILIEUX D'IDENTIFICATION (24).

- | | |
|---------------------|--|
| — Sur eau peptonée. | Trouble léger sans production d'indol. |
| — Lait tournesolé. | L.M. réduit le tournesol sans coagulation. |

— Lait au bleu de bromothymol.	Acidification sans coagulation.
— Gélatine.	Pas de liquéfaction.
— Sérum coagulé.	Pas de liquéfaction.
— Gélose au sang.	Petite auréole hémolytique en 48 h (β hémolyse).
— Milieu de Mc Conkey.	Petites colonies convexes.
— Pomme de terre.	Petites colonies grisâtres.
— Gélose au s/s ac. plomb.	<i>Pas modifiée.</i>
— Gélose esculine - citrate de fer.	<i>Noircissement en 4 à 16 h.</i>
— Réaction à la catalase.	<i>Positive.</i>
— Réaction au rouge de méthyle.	<i>Positive.</i>
— Réduction des nitrates.	Négative.

III. — CARACTÈRES MÉTABOLIQUES.

— Vis-à-vis des glucides.

Sont fermentés rapidement sans gaz (24 à 72 h).	Glucose. Delevulose. Maltose. Salicine . Esculine. Dextrine. Saccharose. Amidon.
---	---

Plus lentement.	Lactose. Glycérine. Thréhalose.
-----------------	---------------------------------------

Ne sont pas fermentés.	Mannitol. Inositol. Raffinose. Inuline. Galactose. Xylose. Arabinose. Dulcité.
------------------------	---

— Vis-à-vis des protides.

L.M. est très modérément protéolytique. Il pousse bien sur les milieux prodtiques, mais ne donne pas de réactions suffisamment nettes pour être formelles.

Pouvoir pathogène expérimental.

L'étude de l'infection expérimentale par L.M. est intéressante car elle peut aider de façon importante au diagnostic de l'infection.

Les animaux sensibles à L.M. sont le lapin, la souris et la poule. Chez ceux-ci, nous observons l'action du germe par introduction parentérale et conjonctivale.

1° Par voie parentérale.

Par voie veineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, l'introduction de L.M. provenant de culture détermine une septicémie rapidement mortelle en 2-3 jours chez ces trois animaux. MURRAY, WEBB et SNANN prônent l'utilisation de 1 cc d'une dilution au 1/10 d'une culture (48).

L'autopsie montre un envahissement des viscères (foie, rate...) par des nodules nécrotiques. A cette action s'ajoute chez l'animal une *monucléose sanguine* constante et caractéristique.

2° L'instillation conjonctivale chez le lapin est d'une importance des plus grandes à étudier.

Celle-ci détermine une conjonctivite. Elle est plus connue sous le nom de test d'ANTON qui en 1934 fut le premier à en montrer la valeur, il fut repris en 1939 par PONS et JULIANELLE.

Technique :

Elle consiste à instiller ou mieux à frotter sous la paupière d'un lapin une goutte de culture de L.M. Après 24 heures apparaît une conjonctivite aiguë qui passe à la purulence en 48 heures. Dans le pus de cette conjonctivite l'examen microscopique révèle la présence de L.M. en grand nombre.

Moyens d'identification, diagnostic différentiel.

A la lumière des précédentes constatations, nous pouvons donc résumer ici les critères qui permettront de définir l'identité de L.M. et quels diagnostics différentiels peuvent être soulevés.

1° Nous observons au microscope un bacille Gram + intra ou extra-cellulaire.

Parmi les bacilles Gram +, L.M. peut prêter à confusion avec le bacille du porc ou *Erysipelothrix rhusiopathiae* qui fut longtemps assimilé à L.M. (jusqu'en 1939).

L.M. peut aussi être confondu avec les corynebactéries dont les bacilles diphtéroïdes.

Les autres bactéries telles que streptocoques et pneumocoques seront facilement éliminées sauf peut-être le streptocoque D-zymogènes qui présente de nombreuses similitudes avec L.M.

2° Les caractères cultureux et métaboliques, eux aussi, permettront de différencier L.M. des autres germes, ces caractères seront groupés dans le tableau n° 1.

La mobilité à partir de 20° C sera un bon moyen de diagnostic car il est le seul à être mobile parmi les germes précités.

Le test d'Anton est spécifique de L.M.

Enfin L.M. est agglutiné par un sérum spécifique anti-listéria.

Quelles conclusions pratiques pouvons-nous tirer de cette étude ?

Nous savons déjà et nous le verrons encore par la suite, que la Listériose est une maladie d'évolution rapide, aussi il nous paraît logique d'ordonner les différents tests en fonction de la précocité de leurs réponses. Chemin faisant nous noterons les précisions apportées au diagnostic.

1° Les éléments de diagnostic rapide (0 à 24 heures).

L'examen microscopique direct peut, et c'est le cas d'une de nos observations, montrer un germe Gram + pouvant évoquer L.M.

La recherche de la réaction de la catalase élimine les streptocoques.

La mobilité à 28° qui est quasi pathognomonique de L.M. élimine Erysipelotrix et les corynebactéries.

Le noircissement de la Gelose-Esculine en moins de 4 heures est une réaction importante d'identification.

L'absence de culture en moins de 5 heures sur les milieux de Hajna-Perry à 45°, Rochaix liquide à 47° et Bilié au Vert brillant à 37° élimine rapidement les streptocoques (D zymogènes en particulier). (ROBIN et MAGARD) (56).

La culture en bouillon s'est développée et on peut à l'aide de celle-ci commencer le test d'Anton et faire l'injection I.V. au lapin.

2° Les éléments de diagnostic précoce (24 à 48 heures).

— Résultat de la culture en eau peptonée : culture peu abondante.

— Résultat de la réaction d'hémolyse : celle-ci est faible.

3° Eléments de diagnostic tardif (48 à 72 heures).

— Résultat au lait tournesolé.

— de la culture à pH = 5.

— de la culture à pH = 9.

	L.M.	Erysipelotrix Rhusiopathiae	Streptocoque		Coryné- bactéries
			A	D (zym.)	
Mobilité à 28°	+	—	—	±	—
Catalase	+	—	—	—	±
Gélose-Esculine ...	+	—	—	+	—
Gélose au Plomb ..	—	+	—	—	—
Lait tournesolé	réduit	—	—	réduit	coagulé
Bouillon-Ascite	trouble homogène	Léger trouble	trouble floconneux		Bouillon clair Dépôt granuleux
Hajna-Perry	—	—	—	+	—
Eau peptonée	Culture peu abondante	—	+	+	Variable
Hémolyse	Faible	Faible, tardive parfois	Nette et précoce		±
Rochaix liquide ...	—	—	—	+	—
Bilié au vert brillant	—	—	—	+	—
Glucose	+	+	—	—	—
Mannitol	—	—	—	+	+
Culture pH = 5,5 ..	+	—	—	+	—
Culture pH = 9 ...	+	—	—	+	—
Hypersalé 65 ‰ ..	+	—	—	+	—
Sérum antilistéria .	+	—	—	±	—
Test d'Anton	+	—	—	—	—
I.V. Lapin	Mort en 3-4 jours Nodules listériens Mononu- cléose sanguine	Septicémie sans no- dules ni mononu- cléose	Rien		Pouvoir pathogène variable

- Culture en milieu hypersalé.
- Lecture du test d'Anton.
- Résultats de l'injection I.V. au lapin.

C'est en suivant les résultats de ces diverses investigations que le bactériologiste pourra cerner le diagnostic et donner une identité du germe au clinicien en règle générale dans les 48 heures.

Caractères antigéniques et sérologiques de L.M.

Comme dans toute agression microbienne, l'infection listérienne détermine la formation d'anticorps par l'organisme, lesquels sont adaptés à la structure antigénique de L.M.

Ceci a permis de classer L.M. en plusieurs groupes et de permettre la mise au point d'une étude sérologique des listérioses.

1° Caractères antigéniques.

L.M. possède :

- un antigène somatique O,
- un antigène flagellaire H.

PATERSON en 1940 classe L.M. en 4 types selon la formule suivante (d'après SEELIGER) (57) (58).

Type	Antigène flagellaire	Antigène somatique
1	AB	I, II (III)
2	BD	I, II (III)
3	AB	II, IV (III)
4	ABC	V (III)

L'antigène flagellaire B est commun à tous les groupes, A, C et D sont spécifiques du type, de même pour l'antigène somatique III commun à tous les groupes.

Des sous-types de ces sérotypes ont été proposés surtout pour le sérotype 4.

Les plus fréquents sont 1 et 4, ce sont eux que l'on trouve en France. Les types 2 et 3 étant rarissimes (41).

L.M. possède aussi un facteur monocytoène (PANAGET) (48) dont l'activité est bien mise en évidence par la monucléose de la maladie expérimentale, c'est un lipoiène qui possède tous les caractères d'un haptène.

A partir de cette étude antigénique, plusieurs réactions sérologiques ont été décrites et étudiées. Ce récent chapitre

est actuellement en pleine évolution et les résultats ne sont pas tous connus. Aussi nous ne détaillerons que ce qui semble le plus définitif parmi ces travaux qui suscitent de nombreuses discussions parmi leurs auteurs.

Ce sont dans l'ordre d'importance actuelle :

1° La réaction de déviation du complément.

Celle-ci serait une des plus fidèles et des plus spécifiques.

La préparation des antigènes, à partir de L.M., demande une technique délicate, sujette à de nombreuses causes d'erreurs, et cette technique ne semble pas encore standardisée.

Si la réaction est positive, il faut en estimer la valeur. Le titre limite de la solution d'agglutination est de 1/10. Cette valeur peut varier du fait de la qualité des antigènes et du jeu des parentés antigéniques (nécessité de l'épreuve de saturation des anticorps déviant le complément avec les antigènes streptococciques dans le cas présent).

Il n'y a pas de réaction croisée avec la réaction de Bordet-Wasserman (SEELIGER).

Le taux des anticorps durant la maladie évolue assez rapidement et peut se négativer en 3 semaines, mais peut persister plus longtemps.

Si la réaction est négative, elle n'infirme pas pour autant une listériose. Ce cas est assez fréquent et aucune explication n'a pu être donnée, ce qui entache la spécificité de cette réaction considérée pourtant comme la plus valable.

2° Le séro-diagnostic de type Widal.

Cette réaction cherche à mettre en évidence les agglutinines dans le sérum, on utilise les antigènes H et O à des dilutions différentes.

Il semble falloir demander un taux de 1/300 pour parler de réaction positive, mais ce taux est sujet à des variations. Nous revenons encore sur les techniques des préparations antigéniques et les parentés antigéniques. La variabilité des agglutinines avec l'âge du sujet et les différentes souches de listéria finissent de nuire à la spécificité de cette réaction.

Par contre, dans une listériose confirmée, la répétition de cette réaction permet de suivre l'évolution du taux des agglutinines.

A la fin de ce chapitre consacré à l'étude biologique de L.M., il nous faut citer l'étude de la résistance de L.M. vis-à-vis des agents thérapeutiques, ce sera le rôle de l'antibiogramme.

Celui-ci sera pratiqué de façon systématique, ses résultats pourront être connu vers le troisième jour après le prélèvement. Son résultat permettra de rectifier le traitement s'il y a lieu qui aura été entrepris sitôt le prélèvement effectué, car la listériose évolue très vite. Disons tout de suite que L.M. est sensible à la pénicilline à fortes doses, à la streptomycine, aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux sulfamides.

Conclusions.

Le diagnostic de listériose repose essentiellement sur l'étude bactériologique. Nous verrons au chapitre de l'étude clinique que le praticien n'a pas de signes de présomption quant à l'étiologie, ce sera donc au laboratoire de lui fournir la nature du germe responsable.

La gravité et l'évolution accélérée de la listériose commandent une réponse rapide. Celle-ci dépendra, nous l'avons vu, surtout de l'étude morphologique et culturale, peu d'aide sera apportée par les méthodes sérologiques, si ce n'est pour des diagnostics rétrospectifs de formes mineures ou inapparentes de listériose.

EPIDEMIOLOGIE

Dans notre introduction, nous avons défini la listériose comme une anthroponose. L'étude bibliographique en pathologie humaine et en art vétérinaire de cette affection a permis de dégager quelques notions de base valables à cette date (37).

Depuis la description princeps de l'infection listérienne, de nombreux auteurs se sont attachés à définir le mode de contagion. A ce jour il ne semble pas que l'unanimité soit encore faite à ce sujet.

1° Répartition géographique de la Listériose.

La listériose est une maladie universelle, des observations ont été publiées dans les cinq parties du monde, aussi bien dans des territoires insulaires que continentaux.

Pour l'Europe, les statistiques montrent une répartition générale, avec une fréquence plus élevée pour l'Europe centrale, ceci est peut-être dû au fait que la listériose y a été beaucoup étudiée. (A noter le grand nombre de travaux publiés en langue germanique).

En France, des foyers ont été observés dans les régions de l'Ouest, du Sud-Ouest, du Nord, du Bassin parisien, de Lvon et du Centre (ce travail en fait foi).

2° Répartition selon le milieu.

De tout temps les praticiens ont constaté que la listériose se rencontrait plus fréquemment en milieu rural, ce qui s'explique par le fait que la listériose est d'abord une maladie animale transmissible à l'homme. Des contaminations ont été observées chez les agriculteurs ayant des animaux infectés par L.M. (Mc KINNON) (35).

La contamination en milieu urbain n'est pas exceptionnelle, elle semble très probablement due à la manipulation et à la consommation des produits et aliments d'origine rurale. Par exemple on a vu des marchands de volailles atteints de listériose.

Dans nos observations, il s'agit de deux malades vivant en milieu rural.

3° La listériose animale.

Dans le règne animal, la listériose est très répandue, elle est d'ailleurs souvent méconnue. Aussi dans sa monographie, SEELIGER a pu dénombrer 35 espèces d'animaux atteints par L.M., dont voici le tableau (d'après EVREUX) (29).

<i>Ruminants</i>	<i>Rongeurs</i>	<i>Carnivores</i>	<i>Oiseaux</i>
Bœuf	Lapin	Chien	Poule, Oie
Mouton	Lièvre	Chat	Canard
Chèvre	Rat	Renard	Dindon
Porc	Souris	Furet	Pigeon
Cheval	Cobaye	Vison	Perdrix
Daim	Gerbille	Moufflette	Coq de bruyère
Cerf	Chinchilla	Raton-laveur	Perroquet
Elan			Hibou

L.M. aurait même été isolé chez les poissons (truites).

Les vétérinaires (VERGE, GORET, LUCAS) (62) (40) ont fait de nombreuses descriptions cliniques de la maladie.

— Chez les rongeurs l'infection détermine un état septico-pyohémique avec atteinte hépatique, splénique, pulmonaire, ganglionnaire et myocardique. La mort survient dans un tableau d'ascite avec cachexie.

— Chez les oiseaux, M.L. détermine une infection septicémique fatale.

— Chez les gros mammifères, c'est plus fréquemment un tableau d'encéphalite, d'encéphalo-myélite ou de méningo-encéphalite qui est observé.

— Chez le mouton, animal très sensible, une forme particulière est observée : le « circling-disease » avec fièvre, tour-nis, paralysie motrice de l'arrière-train, des muscles de la mastication et de la déglutition se terminant par la mort en 3 à 7 jours (GRAY).

Chez les animaux, comme chez l'homme, on observera des formes graves et des formes bénignes (rhinites, sinusites...) ou inapparentes, ces dernières semblant jouer un grand rôle dans la dissémination de l'infection. La listériose est aussi responsable d'un grand nombre d'avortements sporadiques ou épizootiques, dans ce dernier cas, l'épizootie n'atteignant jamais l'ampleur constatée dans les mélitococcies.

Il nous faut aussi signaler que certains insectes (surtout le genre *Ixode*) peuvent être porteurs de L.M.

4° Contamination.

Nous abordons là un des chapitres les plus obscurs et les plus discutés de l'infection listérienne.

Il est pratiquement certain pour tous ceux qui se sont penchés sur ce problème que l'homme est infecté par l'animal, cette infection étant accidentelle.

Plusieurs modes de contagion peuvent être signalés :

1) Contamination professionnelle :

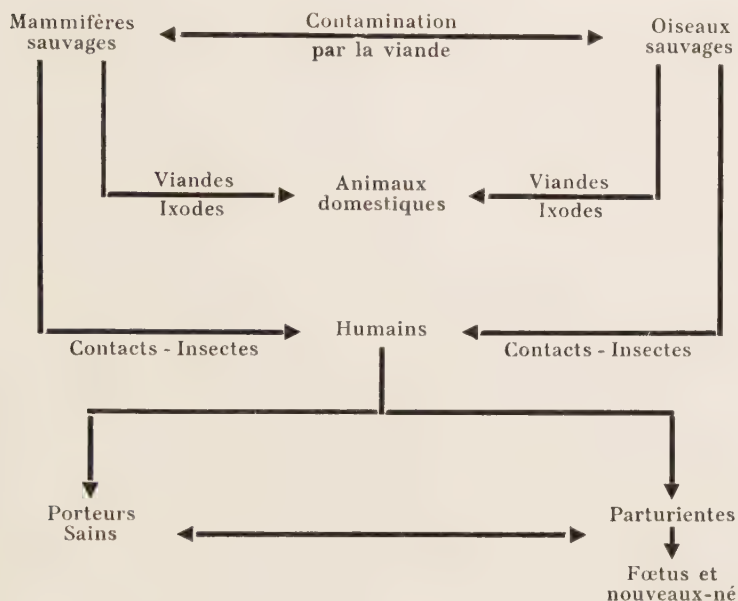
— Chez les vétérinaires, bien étudiée par OSBOLD aux U.S.A. Celui-ci montre en outre la grande fréquence de la positivité des réactions sérologiques dans cette profession (70 %).

— Chez les agriculteurs. De très nombreuses observations mentionnent cette profession.

— Chez les personnes travaillant dans la boucherie, la préparation des volailles, les chasseurs dépouillant leur gibier.

2) Une contamination par les insectes, L.M. a été isolé chez les Ixodes. Un de nos malades (obs. n° 2) a été piqué par une tique peu de jours avant sa maladie.

3) Une contamination par des produits alimentaires (lait, œufs, viandes) peut être possible selon SEELIGER (57) à qui nous empruntons le schéma suivant.



4) La contamination interhumaine est également observée.

Le mode de contamination transplacentaire est bien démontré ainsi que nous le verrons dans le chapitre consacré à la forme du nouveau-né. Ce mode est aussi connu par les vétérinaires.

Dans le cadre de la contamination interhumaine, citons la contamination vénérienne qui semble être à l'origine de cas d'urétrites à L.M. (TOAFF et coll.) (61).

5° Reste à résoudre le problème de la porte d'entrée.

Rien n'est sûr dans ce domaine, tout reste encore hypothétique.

Pour certains auteurs, la porte d'entrée conditionnant la forme clinique (VERGE et GORET en art vétérinaire, OKIMASA et coll. en patho humaine et expérimentale). Disons quand même que :

— L'entrée par les voies aériennes et oculaires conditionnerait les formes à localisation encéphaloméningées.

— L'entrée par une plaie avec dissémination hématogène, les formes septicémiques (auteurs russes). On peut y rapprocher l'infection par voie transplacentaire du fœtus.

— La voie digestive (SEELIGER) (58) pourrait donner des formes cliniques diverses.

Rappelons que ce sont là que des hypothèses, l'état actuel de nos connaissances à ce sujet ne nous permet pas d'affirmer ou d'infirmer celles-ci. La seule certitude que nous ayons est celle de la contamination fœto-maternelle bien démontrée par DUNGALL (25).

6° Prophylaxie.

Les mesures prophylactiques en matière de listériose paraissent d'application difficile du fait de notre manque de connaissances précises épidémiologiques.

En cas d'épizootie qui, rappelons-le, ne sont guère importantes, ni extensives, on ne peut que recommander de prendre les mêmes précautions que pour beaucoup de maladies infectieuses d'origine animale :

— Isolement et traitement et cheptel malade et cuisson suffisante des produits alimentaires.

En pathologie humaine :

Lors des listérioses néo-natales, le dépistage et le traitement de la mère sera bien entendu indiqué.

Pour les autres formes de listériose, le problème sera surtout de traiter correctement les cas diagnostiqués.

Conclusions :

Dans le monde, et en France en particulier, si l'on en croit les statistiques, les cas de listériose humaine se multiplient. Cette augmentation prête à discussion et il convient d'analyser deux ordres de faits.

a) Il est indiscutable que L.M. est de mieux en mieux connu des bactériologistes : partant de là le diagnostic de listériose est posé plus souvent d'une part. D'autre part, les réactions sérologiques permettent des diagnostics de formes inapparentes.

b) Nous soulèverons une hypothèse qui peut expliquer l'augmentation du nombre des cas :

C'est le repeuplement des chasses françaises à l'aide de gibiers importés, notamment d'Europe centrale, qui semble être un des berceaux de la listériose en Europe. Seule une enquête vétérinaire systématique pourrait y répondre.

Ce chapitre, nous l'avons vu, présente de nombreuses lacunes qui ne pourront être comblées que par la collaboration des médecins, des bactériologistes et des vétérinaires. Ce sera chose utile car la listériose est une infection grave chez l'homme et l'augmentation (relative ou absolue) du nombre des cas n'est pas sans inquiéter le monde médical.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique des listérioses a permis d'individualiser des lésions histologiques caractéristiques de l'infection. L'intérêt de leur étude réside dans le fait que celle-ci permet de rattacher entre elles les nombreuses formes de la listériose dont on connaît le polymorphisme. Nous étudierons ces formes dans le chapitre consacré à la clinique.

L'anatomie pathologique des listérioses a été décrite depuis longtemps, mais sous des noms variés. Les premières observations : HENLÉ (1893), ASCHOFF (1901) constatent des nécroses miliaries du foie, évoquant une pseudo-tuberculose. C'est l'Ecole allemande en 1951, avec REISS, POTEL et KREBS, qui montre la dissémination nodulaire dans l'organisme; et en 1952, SEELIGER identifie les germes trouvés par POTEL et décrits par lui comme *Corynebacterium Infantiseptica* à *Listeria monocytogenes*. En France, en 1961, LAUMONNIER, ROBIN et coll. font une excellente étude d'ensemble des lésions anatomo-pathologiques des listérioses (38).

Nous allons étudier la lésion initiale : le nodule listérien, et les lésions viscérales, en particulier les lésions cérébro-méningées.

— Le nodule listérien :

C'est l'élément capital : sa découverte permet de mettre en cause L.M. On le trouve typiquement dans les formes septicémiques du nouveau-né et de l'adulte, mais aussi dans les localisations viscérales de la maladie, notamment dans les affections méningées à L.M.

— Macroscopiquement :

C'est un nodule bien dessiné, blanc ou jaune, visible à l'œil nu, qui tranche sur le parenchyme voisin, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un grain de riz. Les nodules réalisent un semis miliaire à la surface des viscères et sur la tranche de section, non sans analogie avec le semis miliaire tuberculeux.

Dans la forme septicémique, on le retrouve au niveau du foie, de la rate, des surrénales, du poulmon et des méninges; les muqueuses digestives et de l'arbre respiratoire peuvent aussi être lésées. La fréquence des atteintes hépatiques et surrénales est à retenir.

— Microscopiquement :

Il est difficile de décrire le nodule listérien car le nodule prototype ne semble pas être une forme stable et il existe de nombreuses formes évolutives. Les travaux de différents auteurs permettent néanmoins de décrire un nodule de structure relativement stable sur lequel nous nous pencherons d'abord; nous verrons ensuite quelles modalités évolutives peut prendre ce nodule.

1) Le nodule listérien classique dit « nécrotique ».

Ce serait pour la plupart des auteurs la lésion caractéristique, voire spécifique de la listériose.

Ce nodule est rond, bien limité avec deux zones : une centrale ronde et l'autre périphérique en anneau plus claire.

La zone centrale est constituée par un amas de cellules nécrobiosées, méconnaissables, avec de nombreux débris nucléaires.

La zone périphérique est formée d'éléments réticulo-endothéliaux : histiocytes, lymphocytes et rares plasmocytes. On note des microthromboses des capillaires entourant le nodule.

Selon ROBIN, trois caractères seraient constants dans l'examen de ces nodules :

— Il y a destruction du tissu et non simple refoulement par le nodule.

— La réaction cellulaire inflammatoire du mésenchyme est avant tout histiocytaire et réticulo-endothéliale. Il y a peu de leucocytes au stade de début, pas de suppuration, peu d'œdème, ni de fibrine non plus.

— La répartition des nodules est notable au pourtour des artérioles péricapillaires et autour des bronches dans les poumons.

Au sein de nos nodules, la coloration de Gram permet de mettre en évidence L.M. isolé ou en petits amas mais jamais en grand nombre. L.M. serait retrouvé le plus souvent à la périphérie des lésions.

Etudions maintenant les autres aspects du nodule selon les types évolutifs :

2) Le nodule initial est de très petite taille (1/10 mm), constitué de cellules parenchymateuses en dégénérescence, des histiocytes mononuclés et quelques cellules sanguines. Dans ce foyer on trouve de nombreuses L.M.

Ce nodule initial va évoluer selon deux tendances :

a) Soit avec une prolifération réticulo-endothéliale importante avec production d'un nouveau réseau de réticuline : c'est le granulome où l'on trouve peu de germes.

b) Soit vers le foyer de nécrobiose avec prolifération résorptive : c'est l'aspect que nous avons pris comme type de description.

Le nodule listérien peut aussi varier selon l'organe atteint :

— Il est le plus net dans les glandes à structure trabéculaire et à capillaires sinusoïdes; cas du foie et des surrénales.

— Sa structure se complique dans les viscères creux : tube digestif, trachée... où la destruction glandulaire et épithéliale produit des ulcérations qui sont plus ou moins remaniées par un afflux leucocytaire.

Les lésions cérébro-méningées.

Elles sont assez particulières et leur grande fréquence justifie une étude plus approfondie. L'atteinte du système nerveux se voit aussi bien dans les formes méningées que dans les formes disséminées.

a) Aspect macroscopique des lésions.

L'infection touche inégalement la lepto méninge, le tissu nerveux et le système ventriculaire, ce qui donnera autant de tableaux particuliers :

— La méningite donne un aspect œdémateux et volontiers hémorragique. Nous observons alors soit une congestion diffuse, soit une hémorragie en foyers discontinus ou punctiformes.

L'aspect infectieux et inflammatoire est plus ou moins net : aspect dépoli des sillons, coulées jaunâtres sur une arachnoïde œdématisée, soit de petites granulations jaunes, purulentes dans les zones hémorragiques.

— Dans le cas d'une atteinte encéphalique dominante on peut mettre en évidence plusieurs types de lésions :

— de petits foyers purpuriques et œdémateux siégeant sous la pie-mère. A la section le tissu nerveux montre le pointillé hémorragique (ces caractères peuvent se retrouver dans la paroi ventriculaire).

— Dans la substance blanche et les noyaux gris centraux on peut trouver des foyers de consistance molle, de teinte grisâtre avec ou sans piqueté hémorragique de contour irrégulier.

— Enfin on peut retrouver les granulations jaunâtres que nous avons trouvées dans les autres viscères.

Les localisations les plus fréquentes (PANAGET, LAUMONIER et ROBIN) (48) (38) semble être : la moelle cervicale, la protubérance, le bulbe, le cervelet, les noyaux gris centraux, le centre ovale et le cortex des hémisphères cérébraux.

— L'atteinte du système ventriculaire montre des dépôts purulents sur les plexus choroïdes et les parois des ventricules latéraux ainsi que des troisième et quatrième ventricules.

b) Microscopiquement.

... L'atteinte méningée montre un phénomène exsudatif important qui distend les mailles de l'arachnoïde, des hématies flottent dans cet exsudat. Leur plus ou moins grande abondance correspond aux foyers hémorragiques macroscopiques, des polynucléaires sont aussi trouvés dans l'exsudat.

Dans la lepto-méninge on retrouve les petits nodules qui sont périartériolaires qui sont l'équivalent des nodules viscéraux.

— Les lésions encéphaliques montrent :

Une association des lésions à celles des méninges. Ce sont des coulées de lymphocytes et de mononucléaires qui sont en

continuité avec les infiltrats des nodules de la lepto-méninge, elles suivent aussi les expansions intracérébrales des vaisseaux méningés.

— Dans l'atteinte encéphalique pure (ECK, BENAZET) ce sont des foyers arrondis qui présentent plusieurs aspects. Ceux-ci selon GAGNON (31) ne seraient que des aspects évolutifs de la même lésion.

Ces nodules correspondent à des zones de nécrose, infiltrées d'éléments cellulaires polymorphes; ils sont souvent accompagnés d'infiltrats périvasculaires à cellules mononucléées. Dans certaines encéphalites listériennes des lésions nécrosantes plus étendues ont été décrites.

C'est dans ces foyers et là seulement que L.M. peut être mis en évidence (PANAGET et GAGNON) (48) (31).

D'après GAGNON (31) ces lésions passeraient par trois phases :

— Phase exsudative : accumulation de substance purulente.

— Phase productive : infiltrats et nodules inflammatoires.

— Phase nécrotique du parenchyme et des lésions vasculaires.

— L'atteinte ventriculaire et chéroïdienne (LAUMONNIER, ROBIN) (38) montre des plexus très congestionnés, enduits d'un exsudat abondant fibrino-leucocytaire polymorphe (polynucléaires et histiocytes). De petits infiltrats de nature identique apparaissent dans la paroi ventriculaire.

Sous l'effet de la thérapeutique le nodule listérien est susceptible de guérir totalement sans laisser de séquelles anatomopathologiques, c'est ce que nous montre l'observation recueillie par LAUMONNIER, ROBIN et coll. (38) que nous résumons ici :

« Une malade présente une méningite à listéria, elle guérit cliniquement et bactériologiquement. Trois semaines plus tard se déclare une hépato-néphrite aiguë virale mortelle. L'autopsie est pratiquée, elle montre la régression complète des lésions dues à L.M. »

En résumé, nous pouvons donc rappeler les lésions les plus caractéristiques de l'infection listérienne :

— Le nodule listérien, dont la constatation à l'autopsie ne doit pas faire évoquer ipso facto la tuberculose, mais aussi la listériose .

— L'importance des lésions cérébo-méningées (œdémateuses et nécrosantes) qui malgré leur complexité doivent être connues, car elles sont très fréquentes.

ETUDE CLINIQUE

Après avoir étudié le germe responsable de la listériose et les lésions que celui-ci détermine dans l'organisme, nous allons nous attacher à décrire la maladie telle qu'elle se présente en clinique humaine.

Nous avons déjà constaté au début de cette étude le polymorphisme de l'infection à L.M. C'est pourquoi nous diviserons ce chapitre « clinique » en plusieurs développements, essayant de montrer les différents tableaux cliniques de cette affection. Nous décrirons donc :

- Les formes méningées et méningo-encéphalitiques.
- La listériose nodulaire disséminée.
- Les formes cliniques plus rares de par leur localisation, leur bénignité ou leur symptomatologie réduite.

A. — LES MÉNINGITES A L.M.

En commençant la description clinique par la méningite, nous suivons la description historique de la listériose, car c'est ATKINSON qui en 1917 à Perth, en Australie, publia la première observation au cours d'une épidémie de méningite, due à un germe qui devait par la suite s'appeler L.M. La première observation française est due à DUMONT et COTONI qui l'observèrent en 1921, mais le germe ne fut identifié qu'en 1942. Depuis les observations se multiplient dans tous les pays (8, 22, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 36, 44, 49, 52).

Le tableau clinique de la méningite est tantôt pur, primitif ou secondaire à une autre localisation, tantôt associé à une atteinte plus marquée de l'encéphale.

Ce tableau clinique n'a rien de particulier et seule la découverte du germe permet le diagnostic.

Nous prendrons pour type de description la méningite de l'adulte :

1. Un syndrome infectieux : Pyrexie à 39°-40° en plateau, brutale avec frissons.

2. Un syndrome méningé net : Céphalées, vomissements, photophobies, rachialgies, raideur de la nuque, des signes de Brudzinski et de Kernig.

3. Un syndrome biologique du L.C.R. : Le liquide est purulent ou le plus souvent xantho-chromatique, rarement clair.

— Il est presque toujours hypertendu.

— La cytologie est toujours augmentée > à 1000 éléments avec 60 à 80 % de polynucléaires, le reste étant des lymphocytes et parfois il y a quelques mononucléaires.

— L'albuminorachie est très augmentée, 2 à 4 g ‰ et plus.

— Les chlorures sont souvent abaissés vers 6,5 ce qui, pour certains, serait un élément important.

— La bactériologie peut mettre en évidence dans le L.C.R. *Listéria monocytogènes* à l'examen direct ou après culture.

A ce syndrome méningé pur peuvent s'associer d'autres symptômes traduisant la diffusion systémique du germe. C'est ainsi que l'on peut décrire des signes encéphalitiques, simple obnubilation ou coma associé à diverses paralysies (oculaires, hémiplegiques, sphinctériennes...). Ce tableau trompeur évoque l'accident vasculaire, ce fut le cas dans la plupart des observations publiées.

Avant l'apparition des signes méningés, c'est souvent le tableau d'une septicémie.

— Fièvre très élevée d'emblée.

— Hépatosplénomégalie.

— Eruption cutanée.

— Troubles digestifs importants (diarrhée, vomissements).

Ces signes rappellent la forme de la méningite à L.M. du nouveau-né. En effet, celle-ci présente un tableau clinique très particulier (11, 15, 17, 23, 26, 47, 54).

Sur le plan local nous avons pu prendre connaissance de deux observations de méningite à L.M. grâce à l'obligeance de M. le Professeur WILLEMIN-CLOC dans le Service de Pédiatrie de l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand.

D'après PANAGET (48), elle serait une des formes les plus fréquentes de la listériose chez l'homme. La première publi-

cation est de BURN en 1934 qui décrit 3 cas. COULOMBIER (15), SARRUT, ALISON et ROSSIER décrivent en 1956 le premier cas en France.

La méningite du nouveau-né survient au cours du premier septennaire de la vie après 2 ou 3 jours de latence. Son début est brutal, par :

- Une pyrexie de 38° - $38^{\circ}5$.
- Troubles digestifs constants et importants :
 - anorexie quasi constante,
 - vomissements répétés,
 - diarrhée et météorisme plus rarement.
- L'état général est altéré, teint pâle, grisâtre, somnolence ou agitation avec gémissements.
- On note aussi fréquemment des troubles respiratoires à type de polypnée avec pauses respiratoires et accès de cyanose.
- Se voient aussi des crises convulsives, plus rares, à type de petits mouvements convulsifs de la face et des membres.
- Peu de signes méningés, fontanelle parfois tendue avec légère raideur des membres.
- Les troubles d'hypertonie apparaissent plus tardivement.
- Les signes neurologiques sont constants, soit hyper-réflexivité, soit aréflexie au contraire.

En résumé, le tableau rappelle celui d'une méningite ou d'une hémorragie du post-partum. L'un et l'autre diagnostic impose d'ailleurs la ponction lombaire qui en ramenant un liquide purulent permet de redresser l'erreur.

— Pronostic et évolution des méningites de l'adulte, de l'enfant et du nouveau-né.

Non traitée la méningite listérienne évolue rapidement vers la mort en deux à dix jours en moyenne.

C'est dire la gravité du pronostic et la nécessité d'une réponse rapide du laboratoire pour que soit mise en œuvre rapidement la thérapeutique. Les formes chroniques sont exceptionnelles, telle l'observation rapportée par AUBERTIN et coll. (2) que nous résumons ici.

« L'affection a évolué sous le masque d'une méningite tuberculeuse pendant cinq mois (L.M. n'ayant pu être mis en

évidence avant ce délai), a fini par guérir, mais avec quelques séquelles. On notera que ce malade avait reçu de la streptomycine à titre antibacillaire, ce qui a retardé le diagnostic. »

Avec un traitement approprié, qui le plus souvent est basé sur les données de l'antibiogramme, le pronostic est moins sombre, mais il demeure toujours sévère. L'ensemble des statistiques semble indiquer 60 % de guérisons avec ou sans séquelles.

Chez le nouveau-né la séquelle majeure est comme dans la plupart des méningites : l'hydrocéphalie, plus rarement des paralysies : monoplégie, strabisme...

Chez l'enfant et l'adulte les séquelles sont peu fréquentes, c'est du moins l'opinion que nous nous sommes fait en passant en revue la littérature publiée dans le cas des méningites pures. Ont été signalés un cas de blocage des citernes de la base du cerveau et quelques cas d'albuminorachie résiduelle.

Le peu de séquelles observées chez l'adulte et le grand enfant semblerait concorder avec les constatations nécropsiques de LAUMONIER et coll. (38) : Un cas de méningite guéri est décédé par la suite d'une autre affection. La nécropsie ayant été pratiquée, celle-ci montre la *restitutio ad integrum* des parenchymes après guérison de l'infection listérienne.

B. — LES ENCÉPHALITES à L.M.

L'atteinte primitive de l'encéphale semble rare. ECK en Allemagne (1956) nous en rapporte 6 cas. BENAZET en France (1957) en publie un cas (7).

La rareté de cette atteinte peut s'expliquer soit par la moindre fréquence de l'invasion encéphalitique primitive ou bien par l'évolution rapidement fatale avant toute tentative de diagnostic, celui-ci étant souvent de fait un diagnostic post-mortem. Cependant pour certains auteurs soviétiques, l'atteinte encéphalitique peut évoluer sur le mode chronique, le diagnostic difficile ne serait affirmé que sur la positivité des réactions sérologiques. Les séquelles dans ce cas sont toujours très importantes.

La forme bien décrite par BENAZET et ECK est la plus typique.

Le mode de début se fait par des céphalées et des vomissements avec une évolution modérée de la température. Puis très rapidement apparaissent de l'obnubilation, de l'hyper-

thermie, des paralysies oculaires, des paralysies des membres, de la face et un nystagmus. Les paralysies peuvent même s'étendre à la région bulbo-protubérantielle avec des troubles de la déglutition et de la phonation.

L'évolution se fait vers la mort en quelques jours.

Des signes méningés peuvent s'associer à ce tableau avec plus ou moins de netteté. A la P.L. on trouve une albuminorachie élevée, une augmentation des éléments (lymphocytes et polynucléaires), mais pas de germes en culture.

Nous l'avons déjà vu, le diagnostic de ces formes est fait le plus souvent post-mortem par l'anatomo-pathologiste. Celui-ci découvre une encéphalite suppurée avec des nodules disséminés dans la substance grise et surtout dans la région bulbo-protubérantielle. Les L.M. sont retrouvés à l'examen microscopique au sein de ces nodules.

Le pronostic de ces formes est défavorable, presque tous ces cas se terminent par la mort en 5 à 12 jours. L'atteinte bulbaire est sans doute la cause de la brièveté de l'évolution, ce qui ne permet guère de s'étendre sur le diagnostic différentiel.

Les auteurs soviétiques (TIMOFEENA) et allemands (SPIEL et WANKO) ont décrit des formes subaiguës, le tableau clinique représente celui d'une encéphalite plus ou moins évolutive; c'est la positivité des réactions sérologiques qui permet le diagnostic étiologique.

L'évolution est alors longue, elle peut se poursuivre sur plusieurs mois.

Leur pronostic est assombri par les importantes séquelles qu'elles laissent : troubles psychiques, paralysies des membres, de la motricité extrinsèque de l'œil, une hypertonie musculaire de type extra-pyramidal. Selon OKISAMA et coll., dans ces cas la porte d'entrée du germe serait soit rhino-pharyngée, soit suivant le trijumeau.

Insistons donc sur la haute gravité de ces formes rares qui, si elles ne sont pas toujours mortelles, laissent de graves séquelles invalidantes.

C. — LA LISTÉRIOSE NODULAIRE DISSÉMINÉE.

Cette forme de listériose est l'apanage du nouveau-né, surtout du prématuré ou même du fœtus.

Son individualité clinique n'a été reconnue que récemment en 1951 (REISS, POTEL, KRESS). C'est pourquoi elle est décrite dans la littérature sous des noms variés : listériose nodulaire, *granulomatosis infantiseptica*, listériose granulique du nouveau-né.

Cette forme est très fréquente, plus de 300 observations ont été publiés (9, 10, 12, 16, 18, 20, 26, 29, 34, 45, 48, 50, 54, 63).

Les divers noms donnés à l'affection proviennent des descriptions anatomo-pathologiques. Celles-ci montrent une dissémination miliaire des nodules listériens dans de nombreux viscères, en particulier dans le foie, les surrénales, le système nerveux et certains viscères creux.

Cliniquement l'allure générale de l'infection est celle d'une septicémie grave d'emblée.

Elle débute dès la naissance ou les cinq premiers jours de la vie. On trouve une hyper ou une hypothermie très franche.

Des troubles cardio-respiratoires avec une respiration irrégulière, cyanose et collapsus.

Des troubles digestifs importants : vomissements incoercibles et diarrhée.

Des troubles neurologiques à type d'aréflexie et d'hyper-tonie.

Ceci rappelant beaucoup le tableau de la méningite listérienne du nouveau-né. A ces signes s'associent ceux d'allure septicémique :

1. Une éruption cutanée assez fréquente. Eruption miliaire, papuleuse, rosée qui prédomine sur le tronc. Elle peut se voir sur les muqueuses surtout sur celle de l'arrière-gorge (SEELIGER) (57).

Cette éruption dans sa forme pure serait pathognomonique (PANAGET) (48).

2. Une splénomégalie très fréquente.

3. Une atteinte hépathique avec :

- hépatomégalie,
- ictère variable,
- syndrome hémorragique.

Le diagnostic sera affirmé par les examens complémentaires.

En effet, devant le tableau de souffrance cérébrale, il est pratiqué une P.L. qui donnera la clef du diagnostic. Elle montre :

- Un liquide purulent et xanthochromique avec de nombreux éléments (60 % et plus de polynucléaires).

- Une albuminorachie très élevée qui est supérieure à 2 g.

- La bactériologie montre L.M. à l'examen direct ou en culture.

- La formule sanguine fait ressortir une hyperleucocytose avec polynucléose et très exceptionnellement une mononucléose.

- D'autres examens peuvent être utiles :

- l'hémoculture qui permet l'isolement de L.M.,

- la culture du méconium,

- la sérologie est négative, le nouveau-né ne fabricant pas ou peu d'anticorps.

L'évolution de la listériose nodulaire disséminée non traitée se fait rapidement vers la mort en 2 à 3 jours dans un tableau de défaillance cardio-respiratoire, ou de désordres encéphaliques ou d'ictère grave.

Même traitée, cette forme conserve un pronostic très grave. L'évolution vers la mort rapide est d'encore 60 à 70 %. La guérison semble de plus en plus fréquente avec la multiplicité de l'arsenal thérapeutique. On constate une amélioration rapide de l'état clinique et amélioration plus lente des perturbations biologiques surtout de l'albuminorachie. Le traitement sera long jusqu'à 2 mois. La guérison sans séquelles est rare, 2 à 5 %. La guérison avec séquelles est plus fréquente (25 à 30 % des cas). Ce sont surtout : l'hydrocéphalie, des paralysies tout comme dans les méningites du nouveau-né (paralysies oculaires).

L'infection du nouveau-né par L.M. semble étroitement liée à la contamination maternelle in utero, la forme acquise semble accidentelle et très rare.

En résumé, nous retiendrons le tableau clinique peu évocateur, la nécessité de la P.L., la haute gravité de l'affection et son pronostic fâcheux.

D. — LA LISTÉRIOSE DE LA FEMME ENCEINTE.

L'infection listérienne chez la femme enceinte est intéressante à un double point de vue. D'une part en tant que forme clinique, d'autre part pour le rôle qu'elle joue dans la transmission de l'infection chez le nouveau-né (contamination par voie transplacentaire) (25) et même chez l'adulte (contamination vénérienne) (53).

Ici encore nous retrouvons un des caractères de l'infection listérienne, c'est-à-dire son polymorphisme.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de cette forme (ALEX et POTEL, SEELIGER, JOANSON... pour ne citer que les principaux). L'intérêt diagnostic de cette forme est certain car il conduit au traitement de la mère et de l'enfant (3, 9, 12, 13, 20, 51, 63).

Cliniquement on peut trouver trois types de manifestations :

- aiguës,
- localisées ou frustes,
- inapparentes.

1. Les manifestations aiguës chez la femme enceinte sont :

— la localisation méningée ou encéphalique que nous avons déjà décrite;

— la forme septicémique de type classique avec : température élevée à début brutal, frissons, hépatosplénomégalie, ictère plus ou moins intense, l'hémoculture montre la présence de L.M. (BRET) (11) ;

— la localisation urinaire à type de pyélonéphrite qui semble, elle, propre à la femme enceinte. C'est le tableau d'une pyélonéphrite aiguë où seule la découverte de L.M. affirme le diagnostic.

2. Les formes localisées n'ont pas de signe particulier, ce sont soit des rhinites, soit des conjonctivites, des vaginites où seul l'isolement de L.M. révèle la nature de l'infection. Ces formes sont assez fréquentes chez la femme enceinte. Les formes frustes ne sont pas elles aussi rares chez la femme enceinte. Elles se présentent le plus souvent sous un état pseudo grippal de quelques jours. On note des céphalées, des courbatures, de la fièvre et quelques frissons, puis tout rentre dans l'ordre.

Ces formes ne sont généralement individualisées que rétrospectivement lors de l'apparition d'une listériose chez le nouveau-né.

3. Les formes inapparentes (PATOKA) sont diagnostiquées aussi avec une certaine fréquence 20 à 30 %. Là aussi c'est la constatation d'une listériose néo-natale qui fait rechercher le germe chez la mère.

Le problème du diagnostic de la listériose de la femme enceinte serait le plus facile à résoudre des diverses manifestations de l'infection listérienne. La constatation d'une listériose chez un nouveau-né doit faire rechercher systématiquement le germe chez la mère.

Chez la mère L.M. peut être isolé dans le sang ou le L.C.R. dans les formes septicémiques ou méningées. Dans les autres formes L.M. se trouvera dans les diverses sécrétions : écoulement nasal ou conjonctival, lochies du post-partum, sécrétions vaginales, urines. On peut le retrouver aussi dans les produits de curetage s'il y a avortement et dans le placenta ou le liquide amniotique s'il y a accouchement.

Chez l'enfant on isolera L.M. dans le méconium ou dans le sang du cordon ombilical.

De toutes ces constatations on a pu retrouver le mode de transmission de l'infection de la mère à l'enfant ou au fœtus.

On a : soit une infection par voie hématogène qui semble la plus fréquente, soit par voie digestive par déglutition du liquide amniotique pollué.

En outre, la présence de L.M. dans les sécrétions vaginales peut expliquer la contamination vénérienne et l'existence d'uréthrites à L.M. chez l'homme.

Quelles conséquences peut avoir sur la gestation l'évolution d'une listériose chez la femme enceinte ?

— Si l'infection est contractée durant les 7 premiers mois de la grossesse, il y a avortement (POTEL). Selon MENCIKOVA, L.M. serait responsable de 10 % des avortements spontanés.

— Si l'infection est contractée dans les 2 derniers mois de la gestation, elle a pour action de déclencher un accouchement prématuré avec un enfant mort-né ou vivant; dans ce dernier cas l'enfant présente presque toujours rapidement une listériose néo-natale.

L'évolution éloignée chez la mère, d'une listériose peut donner des avortements à répétition et naissance à des enfants anormaux, d'où la nécessité du diagnostic et du traitement de la mère.

A la fin de ce chapitre sur la listériose de la femme enceinte, nous résumerons la curieuse observation de DUNGAL en Islande (25) :

« Un nourrisson est hospitalisé pour hydrocéphalie, rapidement l'enfant décède. Les parents avaient déjà eu un premier enfant anormal, puis un deuxième anormal aussi qui comme le premier était décédé brutalement après un épisode hyperthermique. Devant ces malformations se terminant par un décès brutal, les médecins décident l'autopsie du troisième. Ils ne trouvent aucun signe méningé mais signalent des nodules non identifiés sur la partie postérieure du cerveau. La mère devient enceinte une quatrième fois et ayant mis au monde 3 enfants anormaux, elle demande à bénéficier d'un avortement thérapeutique. Les médecins pratiquent une césarienne et extraient un fœtus anormal de 4 mois. Le liquide amniotique est mis en culture et montre la présence de L.M., celui-ci est sensible à l'oxytétracycline. Les médecins alors conseillent une nouvelle grossesse qui a effectivement lieu et la mère est mise sous traitement à l'oxytétracycline. La mère accouche alors à terme d'un enfant normal qui se développe bien. »

Cette observation résume bien nos connaissances sur la listériose de la femme enceinte : la forme souvent frustrée ou inapparente chez la mère, l'infection in utero du fœtus avec les graves conséquences pour lui. Elle nous montre aussi la transmission transplacentaire de L.M.

Le pronostic de ces formes est grave dans les formes aiguës pour la mère, bénin dans les autres, mais toujours très grave pour l'enfant.

E. — LES FORMES CLINIQUES RARES.

Au terme de cette étude clinique de l'infection listérienne, nous citerons quelques formes dues à la localisation beaucoup plus rare de L.M.

— Les endocardites.

HEOPRICH et CHERNOFF ont les premiers décrit cette forme de listériose qui s'est présentée sous la forme d'une endocardite subaiguë. Un cas a été décrit en France par THIVOLET en 1959 (60).

— Les formes pleuropulmonaires.

SEDAILLAN a rapporté 2 cas qui ont guéri sous l'influence de la thérapeutique. Celles-ci étaient caractérisées outre un syndrome infectieux aigu avec atteinte de l'état général par

un épanchement pleural purulent et hémorragique. On peut rapprocher une observation de SEELIGER en 1951 qui publie une observation d'un malade mort d'une polysérite généralisée due à L.M.

— Les formes localisées et bénignes.

Les formes oculo-conjonctivales. Celles-ci sont relativement fréquentes, encore deux cas publiés en France tout dernièrement (BURDIN et coll.) (13). Après un stade inflammatoire, celles-ci passent à la purulence (comme dans la maladie expérimentale) et lèsent les milieux de l'œil si elles ne sont pas traitées à temps. A noter la présence quasi constante d'une rhinite à L.M. qui les accompagnent.

Nous citerons enfin pour mémoire :

- les angines,
- les sinusites,
- les uréthrites, les cystites,
- les formes ganglionnaires et les formes oculo-ganglionnaires,
- les hépathites.

Pour terminer cette étude clinique, il faut se rappeler et insister sur le polymorphisme extrême de la maladie, sur la difficulté d'un diagnostic étiologique sans le concours du laboratoire et sur la gravité des formes cliniques les plus fréquentes.

LA MÉNINGITE à LISTERIA MONOCYTOGENES de L'ADULTE

OBSERVATIONS

Observation n° 1

Le jeune TOL... Rémy, âgé de 16 ans, est admis dans le service Billard à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand pour méningite suraiguë le 18-12-1960 au soir. Le malade est comateux, agité. Il présente une raideur généralisée, très marquée à la nuque. La température est à 40°4.

Tout a débuté la veille par de l'asthénie, des céphalées de plus en plus intenses avec vomissements et crises comitiales subintrantes. Ce fait n'avait pas alarmé la famille car dans les antécédents de ce malade on relève la notion de crises épileptiques (1 à 2 par an). C'est une épilepsie de type temporal consécutive à un traumatisme crânien grave survenu à l'âge de 7 ans.

A l'arrivée dans le service une P.L. est pratiquée immédiatement, elle ramène un liquide normotendu, louche, eau de riz.

L'examen cytobiologique nous donne les résultats suivants :

Eléments blancs : 6.400 (95 % de polynucléaires);

Protéines : 3,45 g/l;

Glucose : néant;

Chlorures : 6,32 g/l.

Pas de germes à l'examen direct.

Le L.C.R. est mis en culture par le Laboratoire de Monsieur le Professeur Agrégé CLUZEL.

L'hémogramme montre :

Une hyperleucocytose à 17.750 avec polynucléose neutrophile (78 %). Nous ne trouvons pas de mononucléose sanguine.

Un traitement antibiotique est immédiatement mis en œuvre :

Pénicilline : 10.000.000 U en perfusion I.V./24 heures.

Streptomycine : 1 g/jour.

Chloramphénicol : 1,50 g/jour.

Solumédine : 2 ampoules/jour.

Δ cortisone : 75 mg/jour.

Il y est associé du Gardénal 0,05 g × 3/jour.

— Le 19 décembre 1960 :

La température est à 39°5 le matin et 38°4 le soir.

Un électro-encéphalogramme est pratiqué dont voici les conclusions :

« Altérations diffuses de l'électrogenèse avec réactivité inconstante évoquant une méningo-encéphalite. »

— Le 20 décembre 1960 :

La température est à 37°8 le matin et le soir.

L'état général s'améliore rapidement.

Le résultat des cultures du L.C.R. revient : L.M. a poussé.

Une 2^e P.L. est pratiquée :

Éléments blancs : 4.500 (95 % polynucléaires).

Protéines : 2,08 g/l.

Glucose : 0,60 g/l.

Chlorures : 6,80 g/l.

Au traitement précédent on ajoute alors :

Tétrasyulfamide 8 comp./jour et on augmente le Chloramphénicol à 3 g/jour.

— Le 22 décembre 1960 :

La défervescence thermique est complète, la courbe reste désormais normale.

— Le 26 décembre 1960 :

La corticothérapie est arrêtée.

— Le 28 décembre 1960 :

On réduit la pénicilline à 5.000.000 U/jour, le Chloramphénicol à 2 g/jour, le Tétrasyulfamide à 4 comp./jour.

On arrête la Streptomycine.

— Le 2 janvier 1961 :

L'amélioration est certaine.

Une P.L. de contrôle :

Éléments blancs : 9 (Lymphocytes).

Protéines : 0,35 g/l.

Glucose : 0,77 g/l.

Chlorures : 7,08 g/l.

Un E.E.G. de contrôle est aussi pratiqué avec les conclusions suivantes :

« L'enregistrement montre un nettoyage complet des accidents à gauche, avec persistance d'un foyer irritatif temporal droit. »

Le 6 janvier 1961 :
Arrêt de tout le traitement.

Le 7 janvier 1961 :
Le malade sort guéri.

Observation n° 2

(Due à l'obligeance de Madame le Professeur Agrégé MOINADE)

M. TOR... Pierre, 24 ans, employé S.N.C.F., entre le 8-7-1964 dans le service Glénard à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand pour :

Des céphalées violentes qui sont apparues dans la nuit, accompagnées de vomissements et de photophobie, il souffre d'un torticolis depuis 48 heures.

A l'arrivée le malade est prostré, couché en chien de fusil, difficilement examinable. Il accuse des céphalées très importantes et de la photophobie. Il existe un signe de Kernig et de Brudzinski. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués. La température est à 38°6, le pouls à 90.

Une P.L. est pratiquée qui ramène un liquide hypertendu, opalescent dont l'analyse cytochimique montre :

Éléments blancs : 1.100 (70 % polynucléaires).

Protéines : 1,36 g/l.

Glucose : 0,65 g/l.

Chlorures : 7,02 g/l.

On ne retrouve pas de mononucléose sanguine.

L'examen direct montre la présence de L.M. confirmée par la culture (travail du laboratoire de Monsieur le Professeur Agrégé CLUZEL).

Le traitement est institué ainsi :

Pénicilline : 20.000.000 U/24 h en perfusion I.V.

Terramycine : 1 g/jour.

Solumédine : 1 ampoule.

γ globulines : 10 cc.

Le 9 juillet 1964 :

Le malade ne peut décoller le membre inférieur droit du plan du lit, il est difficile de préciser s'il s'agit d'une paralysie

motrice ou douloureuse. La force motrice est normale aux membres supérieurs.

Le soir on constate une paralysie vésicale qui demande un sondage.

La Solumédine est portée à 2 ampoules et la pénicilline à 30.000.000 U en I.V. + 30.000 par voie intra-rachidienne.

— Le 10 juillet 1964 :

La température est encore à 38°. On note, semble-t-il, une diminution de la force musculaire des membres supérieurs dans la matinée. Mais le soir tout rentre dans l'ordre, le malade souffre moins, ce qui semble prouver que l'impotence n'était que douloureuse.

Cependant la pénicilline est ajustée à 50.000.000 U en perfusion I.V.

— Le 11 juillet 1964 :

Deffervescence thermique.

Une P.L. de contrôle est faite.

— Eléments blancs : 700 (50 % de polynucléaires).

— Protéines : 0,45 g/l.

— Glucose : 0,52 g/l.

Chlorures : 7,02 g/l.

— Bactériologie négative.

Un tracé E.E.G. conclut :

« Polyrythmie bihémisphérique sans localisation décelable. »

— Le 14 juillet 1964 :

L'amélioration clinique continue.

On diminue la pénicilline à 20.000.000 U/jour et la Terramycine à 0,5 g/jour.

— Le 28 juillet 1964 :

Examen ophtalmologique normal.

— Le 1^{er} août 1964 :

Arrêt de l'antibiothérapie.

E.E.G. de contrôle : « Tracé normalisé ».

— Le 4 août 1964 :

Une P.L. de contrôle est faite :

— Eléments blancs : 12 (lymphocytes).

— Protéines : 0,42 g/l.

— Glucose : 0,80 g/l.

— Chlorures : 7,42 g/l.

— Le 5 août 1964 :

Le malade sort cliniquement guéri.

— Le 15 août 1964 :

Le malade est revu pour un contrôle du L.C.R. :

— Eléments blancs : 10 (lymphocytes).

— Protéines : 0,05 g/l.

— Glucose : 0,64 g/l.

— Chlorures : 7,37 g/l.

Rétrospectivement on apprend que ce malade a été piqué par une tique quelques jours avant le début de sa maladie.

POINTS COMMUNS DES OBSERVATIONS DISCUSSION

A la suite de l'exposé de ces deux observations nous allons reprendre leurs différents points afin de comparer d'une part les deux observations et d'autre part avec le tableau que nous avons essayé de dresser dans la première partie de ce travail à propos des infections méningées à L.M.

— L'âge de nos deux malades 16 et 24 ans est classique. La méningite à L.M. atteint essentiellement le grand enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

— Nos deux malades sont d'origine rurale, donc théoriquement du moins, plus exposés que les citadins.

— Ils sont l'un et l'autre lors de l'entrée dans le service porteurs d'un syndrome méningé grave avec température élevée (40°4 et 38°5). La phase prodromique a été relativement brève.

— Une certaine participation encéphalique est notée chez ces malades (omnibulation, parésies...) confirmée par l'E.E.G. L'étude anatomo-pathologique nous a d'ailleurs montré la fréquence de cette participation et même la diffusion de l'infection au tissu cérébral à partir des méninges.

La précession du syndrome méningé sur le syndrome encéphalique semble établie cliniquement dans la deuxième observation, dans le premier cas, les deux atteintes semblent concomitantes.

— Du point de vue biologique nous trouvons dans le L.C.R.

	Observation n° 1	Observation n° 2
Eléments blancs ..	6.400	1.100
	(95 % poly-nucléaires)	(70 % poly-nucléaires)
Protéines	3,45 g/l	1,36 g/l
Glucose	Néant	0,65 g/l
Chlorures	6,32 g/l	7,02 g/l

Dans ces deux examens nous retrouvons bien ce que les différents auteurs ont signalé :

— L'augmentation des éléments avec une prédominance de polynucléaires.

— L'augmentation importante du taux des protéines à des chiffres superposables à ceux cités dans la littérature.

— Les chlorures sont abaissés, ce qui pour certains serait un signe assez valable de l'infection listérienne.

— L'isolement du germe a été fait à l'examen direct (n° 2) et après culture (n° 1).

— Dans les deux cas, dès l'arrivée du malade (après le premier prélèvement), une thérapeutique antibiotique et sulfamidée massive et polyvalente a été instituée. Nous reprendrons celle-ci en détail au chapitre du traitement.

— L'étude électrique est intéressante. Un E.E.G. a été pratiqué en période aiguë chez nos deux malades, nous redonnerons ici les conclusions des tracés :

Obs. n° 1 : « Altération diffuse de l'électrogénèse avec réactivité inconstante évoquant une méningo-encéphalite. »

Obs. n° 2 : « Polyrythmie les hémisphériques sans localisation décelable. »

L'étude de l'activité électrique montre donc des lésions diffuses encéphaliques qui confirment l'anatomie pathologique. Cet examen électrique semble n'avoir été que rarement pratiqué jusque-là. Il nous a donc paru intéressant d'en souligner les résultats.

L'amélioration du syndrome clinique sous l'influence du traitement a été rapide et favorable en 48 heures. La même durée a été remarquée par les différents auteurs.

— L'évolution biologique est parallèle à l'évolution clinique mais plus lente. Comme AUBERTIN et coll., nous notons la persistance d'une hyperalbuminorachie qui subsiste après guérison. A la sortie nos malades avaient respectivement 0,35 et 0,42 g/l.

— Dans les deux cas le tracé E.E.G. se normalise (compte tenu de ce que le malade n° 1 était porteur d'une comitialité antérieure).

— La durée d'hospitalisation aura été de :

21 jours pour le 1^{er} cas.

29 jours pour le 2^e cas.

— Pour nos deux malades la guérison a été obtenue sans séquelles. S'agissait-il de bons cas ? Ont-ils bénéficié d'une thérapeutique précoce et polyvalente ? Il est bien difficile de conclure.

D'après les différentes observations publiées, il semble que dans les listérioses cérébro-méningées de l'adulte, le pourcentage des décès soit encore de 40 %.

Nous signalerons comme facteurs aggravants :

— Les tares (alcoolisme+++).

— Le grand âge.

— Le retard d'hospitalisation.

— L'administration d'antibiotique à faible dose avant le diagnostic.

Deux points nous semblent devoir être particulièrement soulignés et discutés à cette partie de notre étude et qui jusqu'à présent ne semblent pas en dehors de la constatation avoir attiré l'attention des auteurs, ce sont :

— l'intensité du syndrome infectieux et méningé,

— la gravité évolutive de l'affection.

C'est la confrontation des nombreuses observations publiées avec la récente étude anatomo-pathologique de ROBIN, LAUMONIER et coll. (38) qui nous a permis les possibilités d'explication suivantes :

1° L'anatomie pathologique a bien montré la fréquence de l'atteinte de la base du cerveau par L.M., de la région bulboprotubérantielle et des noyaux gris centraux. Les lésions de nécrose dans ces régions riches en différents centres vitaux et neuro-végétatifs peut expliquer l'allure très vite alarmante et même mortelle de l'affection listérienne.

2° L'anatomie pathologique montre encore que lors d'une infection à L.M. même s'il semble s'agir d'une forme localisée ou symptomatique, il y a toujours une dissémination du germe de type septicémique avec atteinte concomitante d'autres organes. Ceux qui sont touchés de façon presque élective sont le foie, les surrénales, le tissu nerveux et ses annexes.

L'atteinte des surrénales par L.M. se traduit par des lésions hémorragiques et de nécrose, ceci nous semble un facteur suffisant à lui seul pour expliquer la gravité de l'infection listérienne.

Nous n'insisterons pas sur le rôle des surrénales dans le système de défense de l'organisme. La lecture des observations des cas mortels nous apprend la brutalité du décès, ce n'est pas sans nous rappeler le syndrome malin des maladies infectieuses. Ceci permet de soulever un problème thérapeutique : la corticothérapie substitutive est-elle indiquée ? (un de nos malades obs. n° 1 a reçu des corticoïdes).

L'atteinte hépatique elle non plus n'est pas à négliger pour expliquer l'évolution fatale. Nous savons le tropisme hépatique de L.M. et certaines observations mentionnent un certain degré d'ictère à la phase terminale de la maladie. N'y aurait-il pas là une évolution parallèle au syndrome de Rokitansky-Friedrichsen ? bien que l'anatomie pathologique n'ait pas montré de lésions d'atrophie jaune aiguë du foie dans ces cas-là.

Alors dans le double but de mieux connaître la maladie et de la mieux traiter, doit-on au traitement antibiotique proposé jusque-là, rajouter une thérapeutique complémentaire : corticothérapie, soutien du foie ? Pour notre part nous pensons que suivant l'adage classique « Mieux vaut prévenir que guérir », la thérapeutique antibiotique massive et précoce est le traitement le plus efficace de cette affection assez redoutable, encore faut-il bien entendre penser au diagnostic et demander les examens bactériologiques appropriés.

LE DIAGNOSTIC

Nous avons dit tout l'intérêt d'un diagnostic précoce. Sur quels arguments faut-il l'étayer ?

Cliniquement le syndrome méningé ne prête guère à confusion, les différents signes sont suffisamment bruyants et nets

pour bien se dégager du tableau. L'association de signes encéphaliques peut compliquer le tableau clinique et évoquer d'autres affections :

1° La poliomyélite antérieure aiguë comme ce fut le cas de notre observation n° 2, fièvre, rachialgies, raideurs puis diminution des réflexes ostéotendineux, phénomènes parétiques des membres inférieurs et de la vessie. Dans ce cas la découverte de L.M. à l'examen direct redressa rapidement le diagnostic.

2° L'accident vasculaire à type d'hémorragie cérébro-méningée, surtout chez les personnes d'un certain âge, les éthyliques... Ce fut le premier diagnostic envisagé dans de nombreuses observations.

L'erreur de diagnostic n'est pas d'une importance capitale car la ponction lombaire sera pratiquée quand même et le diagnostic redressé.

Lorsque celle-ci est faite et avant d'avoir les résultats du laboratoire, d'autres diagnostics peuvent être évoqués, selon que le liquide est clair ou purulent.

— Le plus souvent la méningite listérienne donne un liquide hypertendu franchement purulent ou louche. Nous tombons alors dans le cadre des méningites purulentes, seul le laboratoire donnera le diagnostic étiologique.

— Il arrive que le liquide soit clair (AUBERTIN en rapporte un cas). Il se pose alors le diagnostic de méningite tuberculeuse, mais la réaction cellulaire est à polynucléaires. Les examens paracliniques (F.O., culture du L.C.R. sur Lowenstein et milieux usuels...) donneront la clé du diagnostic mais prendront du temps et il sera difficile de décider de l'orientation thérapeutique.

Les autres méningites à liquide clair posent des problèmes identiques.

En fait l'anomalie de la méningite à liquide clair est très rare et dans la plupart des cas c'est le diagnostic étiologique d'une méningite suppurée qui se pose et seul le bactériologiste peut y répondre.

Nous résumerons ici les méthodes utilisées.

— L'examen direct au microscope du liquide céphalo-rachidien après la coloration de Gram peut montrer des bacilles Gram⁺. Cela peut orienter vers une listériose, mais

nous l'avons vu, cette étude morphologique mérite et doit être confirmée par les caractères cultureux du germe, afin de le différencier des autres germes Gram⁺. La seule étude morphologique ayant d'ailleurs amené de nombreuses confusions comme nous l'avons vu dans l'étude historique avec *Eresyplotrix rhusiopathiae* le plus souvent.

Nous ne reprendrons pas en détail l'étude culturale du germe, nous rappellerons simplement son importance et le fait qu'elle doit être conduite le plus rapidement possible. On profitera utilement des cultures en cours pour pratiquer l'antibiogramme et surtout le test d'Anton.

Que penser des autres méthodes de diagnostic dans le cadre des méningites à L.M.?

L'hémoculture théoriquement peut présenter un intérêt étant donné qu'il y a toujours une dissémination septicémique. Elle n'est pratiquement pas utilisée du fait de l'atteinte méningée qui impose d'emblée un prélèvement rachidien.

Les réactions sérologiques pour l'instant ne présentent qu'un intérêt bien limité. En effet nous savons que les antigènes listériens sont techniquement difficiles à obtenir, que les réactions ne sont pas standardisées. De plus nous avons affaire à infection dont l'incubation semble courte et la formation d'anticorps faible.

Avant de terminer ce chapitre, il nous faut parler de la mononucléose sanguine qui a d'ailleurs donné son nom au germe. Si en pathologie expérimentale la mononucléose est un excellent signe, en pathologie humaine celle-ci semble beaucoup plus rare et son absence n'infirme pas une listériose. Si elle existe la réaction de Paul et Bunell tranchera le diagnostic avec une mononucléose infectieuse.

En conclusion, nous aurons à porter le plus souvent le diagnostic d'une méningite purulente aiguë dont le germe sera difficile à isoler et dont seul le laboratoire pourra montrer la nature.

TRAITEMENT - PRONOSTIC

Le chapitre de la thérapeutique des infections à L.M. est important car c'est une affection qui ne se guérit nullement d'elle-même. Il semble logique de diviser ce chapitre en deux

parties, cette division résultant d'un délai pour connaître le diagnostic étiologique. Nous avons donc à étudier successivement :

— Le traitement d'une méningite purulente aiguë à germe inconnu.

— Le traitement d'une méningite à *Listéria monocytogènes*.

1) Aussitôt partiquée la première ponction lombaire qui montre un liquide louche ou purulent, il faut sans attendre entreprendre une thérapeutique. Celle-ci sera classique, elle associera plusieurs antibiotiques et sulfamides. C'est ainsi que nous avons utilisé pour nos malades :

— La pénicilline à fortes doses :

10.000.000 U en perfusion I.V. dans le 1^{er} cas,

20, 30 et 50.000.000 U en perfusion I.V. dans le 2^e cas.

— La streptomycine :

1 g/jour dans le 1^{er} cas.

— Le chloramphénicol :

1,5 g pour le 1^{er} cas.

— La terramycine :

1 g/jour dans le 2^e cas par voie veineuse.

— Les sulfamides :

Solumédine 2 ampoules/jour dans les deux cas.

Tétrasyulfamide 8 comp./jour dans le 1^{er} cas.

— La corticothérapie chez le premier malade a été de 75 mg de Δ cortisone/jour.

2) Lorsque l'étiologie listérienne est connue, il n'est souvent pas nécessaire d'apporter de grosses modifications à la thérapeutique instituée, il est bon toutefois d'augmenter les doses d'antibiotiques.

Les antibiogrammes pratiqués montraient une sensibilité à tous les antibiotiques, sauf pour la pénicilline et la polymyxine dans le 2^e cas et sensibilité limite dans le 1^{er} cas.

Dans le 1^{er} cas nous avons arrêté la streptomycine et augmenté les doses de chloramphénicol et de sulfamides.

Dans le 2^e cas nous avons augmenté les doses de pénicilline et de terramycine en nous guidant sur la courbe thermique, l'état clinique et l'évolution du L.C.R.

— La durée de l'antibiothérapie a été de 17 jours dans les deux cas, elle a amené la guérison dans les deux cas également.

— L'amélioration clinique a été rapide dans les deux cas, ce qui nous a incité à ne pas trop modifier le traitement à l'arrivée des résultats de l'antibiogramme.

Nous pouvons donc avec les différents auteurs dégager les critères thérapeutiques suivants :

— Hospitalisation du malade nécessaire pour le diagnostic.

— Absention de thérapeutique antibiotique avant celle-ci.

— Après la P.L. antibiothérapie *immédiate massive et polyvalente*.

— La durée du traitement doit être fixée selon l'évolution du L.C.R. Il semble qu'elle doit se poursuivre entre 15 et 21 jours tout en sachant que l'albuminorachie peut être longue à se normaliser (jusqu'à 2 mois).

— Pour notre part, il semble que l'on doive s'attacher aussi à mener conjointement à l'antibiothérapie, des traitements de soutien des défenses de l'organisme (corticothérapie, protection hépatique...).

Sans une thérapeutique suffisante le risque de rechute ne semble pas exister. L.M. semble être détruit assez facilement par les antibiotiques. Nous signalerons l'observation de AUBERTIN (2) où l'étiologie n'ayant pas été précisée au début, il y eut une rechute et le diagnostic fait à ce moment-là; l'affection avait évolué sous le masque d'une méningite tuberculeuse.

Le pronostic des affections méningées à L.M. chez l'adulte semble moins sévère qu'autrefois de par la puissance et l'efficacité des thérapeutiques et de par la meilleure connaissance du germe par les bactériologistes.

Le pronostic est aggravé par l'état antérieur des malades (tarés, éthyliques...), leur organisme semble submergé par la brutalité et l'intensité de l'infection. Ceci est à rapprocher de l'affection du nourrisson et du vieillard où elle est particulièrement redoutable.

Chez l'adulte les séquelles sont pratiquement inexistantes.

Le taux de mortalité semble actuellement s'établir entre 40 et 50 % des cas traités, mais il est de 100 % dans les cas non traités.

CONCLUSIONS

Ainsi que nous venons de le voir, la listériose est une infection rencontrée de plus en plus souvent par les médecins et les biologistes. Nous résumons ici les principales constatations que nous avons faites.

L'étude bactériologique du germe est actuellement bien connue et nous en avons souligné l'importance pour le diagnostic. L'étude sérologique est en cours. Les techniques et les résultats des réactions de déviation du complément et de sérodiagnostic demandent encore quelques précisions.

Les notions épidémiologiques des listérioses seraient intéressantes, mais là aussi de nombreuses inconnues nous laissent dans l'ignorance de la transmission du germe depuis l'animal à l'homme.

L'anatomie pathologique est bien précisée. Le nodule listérien en est la lésion caractéristique. Soulignons la fréquence des localisations nerveuses, hépatiques, surrénales.

L'étude clinique est intéressante, mais elle se heurte au polymorphisme des infections listériennes. Nous avons étudié les formes cliniques en essayant d'en dégager un tableau cohérent. Cette étude ne nous donne que des présomptions étiologiques, seule la confirmation sera faite par le laboratoire.

Nous publions ici deux observations de méningite à L.M. chez l'adulte jeune, dont nous avons obtenu la guérison.

Lors de la discussion de nos observations, nous avons insisté sur la gravité et l'évolution rapide des listérioses. En nous appuyant sur les lésions anatomo-pathologiques nous avons essayé d'expliquer cette haute gravité.

Le diagnostic, nous l'avons vu, repose uniquement sur l'isolement de L.M. par le laboratoire qui seul peut prouver l'étiologie listérienne.

Le traitement est classique. Il faut une antibiothérapie rapide, massive et polyvalente, des médicaments d'appoint n'étant pas inutiles.

Pour notre part, nous pensons que des médicaments complémentaires ne sont pas inutiles : hépatotrope et surrénale.

Le pronostic des méningites de l'adulte est relativement bon, 60 % de guérison des cas traités, selon les différents auteurs. Nos deux cas ont guéri dans un délai de trois semaines. Sur seulement deux cas, nous nous abstenons de donner un pourcentage de guérison. Nous pouvons par contre dire que l'infection à *Listéria monocytogènes* guérit souvent à condition d'être reconnue et traitée en conséquence.

Le 22 février 1965,
Le Président de Thèse,
J. TERRASSE.

Vu :
Le 23 février 1965,
Le Doyen,
R. CUVELIER.

Clermont-Ferrand, le 24 février 1965.
N° 10/65 - Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur,
E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUBERTIN E., DULONG DE ROSNAY Ch., VEAUX R., WONE Ch. — Méningite et septicémie causées par L.M. — J. Méd. Bordeaux 1960, **137/7**, 1364-1366.
2. AUBERTIN E., DULONG DE ROSNAY Ch., AUBERTIN J., VEAUX R., LATRILLE J. et DURIEZ J.C. — Quelques aspects des listérioses de l'adulte. — J. Méd. Bordeaux, 1964, **141/7**, 1243-1260.
3. AUBERTIN J. — Les listérioses humaines. — J. Méd. Bordeaux, 1964, **141/9**, 1753-1766.
4. BASTIN R., LAPRESLE C.L. et LAFAIX C. — Listériose. — Rev. Prat., 1961, **11/18**, 1820-1825.
5. BEERENS H., DUPUIS C. et BOUVIER C. — Un cas de méningite à L.M. chez un enfant de trois ans. — Arch. Franç. Péd., 1959, **16/1**, 142.
6. BENAZET F. — Recherches sur le rôle de L.M. dans la monucléose infectieuse. — Thèse Lyon, 1943, n° 196.
7. BENAZET F., BONJEAN M., COLOBERT L. et SOHIER R. — Les encéphalites listériennes, forme rare de la listériose humaine. — Presse Méd., 1957, **65/94**, 2168-2180.
8. BERGOUIGNAN M., BENTEGEAT J., MARCY, BIESSY R. et LEGER H. — Un cas de méningo-encéphalite. Discussion d'une listériose. — Bordeaux Chir., 1957, n° 3, 197-198.
9. BERTOYE A. et GUILLERMET F.N. — Les listérioses. — Vie Méd., 1962, **43/13**, 105-106.
10. BONNENFANT F. — Les listérioses ou listérelloses humaines. — In : Maladies infectieuses, Ed. Flammarion, 1049-1052.
11. BRET A.J., COUPE C., SOLLE R. et THIBAUT P. — Méningite à L.M. du nouveau-né. Un cas de guérison. — Arch. Franç. Méd., 1957, **14/3**, 298-301.
12. BRET A.J. et DURIEUX H. — Infections maternelles et néo-natales à L.M. — Presse Méd., 1960, **68/53**, 2031-2032.
13. BURDIN J.C., PIERSON M. DE LAVERGNE E. — Conjonctivites du nouveau-né à L.M. A propos de deux observations. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, **115/10**, 921-926.
14. CLAVEL B. — A propos de la listériose humaine. — Sem. Hôp., 1959, **35/2**, 128-129.

15. COULOMBIER G. — Un cas de méningite à L.M. chez un nouveau né. Les listérioses humaines. — Thèse Paris, 1955, n° 116.
16. COULOMBIER G., SARRUT S., ALISON F. et ROSSIER A. — La listériose du nouveau-né. — Arch. Franç. Péd., 1956, **13/9**, 943-960.
17. COUTEL Y., Mme RICHIER, JEZEQUEL Ch. et BERNARD C. — Listériose méningée néo-natale (2 observations). — Path. et Biol., 1960, **8/13**, 1437-1441.
18. COUVREUR J. — La listériose. — Vie Méd., 1963, **44/1**, 135-138.
19. DELORE et PELLET. — A propos d'un cas de méningite à L.M. chez une femme de 81 ans. — Lyon Méd., 1960, **203/18**, 1193-1197.
20. DESBUQUOIS G., BOULARD P., JOBARD P., POMMIER M., BEATRE A. et MERCAT C. — La listériose congénitale septicémique en Touraine. — Rév. Méd. Tours, 1963, **4/35**, 317-332.
21. DESTAING F. — La listériose. — Presse Méd., 1963, **71/31**, 1556-1558.
22. DIDISHEM J.C. et MEISSER B. — Méningo-encéphalite à L.M. A propos de deux cas observés chez des adultes. — Schweiz. Med. Wschz., 1963, **93/22**, 783-786.
23. DIEMER (Von K.) et SEELIGER H.P.R. — Zerebrale listeriose beim Kleinkind. — Dtsch. Med. Wschz., 1962, **87/50**, 2584-2587.
24. DUMAS J. — Précis de Bactériologie médicale. — Ed. Flammarion, 1959.
25. DUNGAL N. — Listeriosis in four siblings. — The Lancet, 1961, vol. 2, 513-516.
26. DURIEUX-NANTAS R. — Contribution à l'étude des listérioses du nouveau-né. A propos d'un cas de guérison de méningite à L.M. — Thèse Paris, 1959, n° 721.
27. ENJALBERT L. et RAYNAL M. — Méningites à L.M. Deux observations. — Toulouse Méd., 1956, **57/1**, 57-65.
28. ENJALBERT L., BARDIER A. et COMBES B. — Quatre observations récentes de méningite à L.M. — Presse Méd., 1957, **65/75**, 1667-1668.
29. EVREUX R. — Les listérioses. — Rev. Hyg. Med. Soc., 1962, **10/7**, 586-602.
30. FIS P. — Contribution à l'étude des infections à L.M. chez l'adulte. — Thèse Toulouse, 1961, n° 49.
31. GAGNON J. et MARTINEAU B. — Méningo-encéphalite à L.M. Présentation d'un cas. — Arch. Anat. Pathol., 1959, **8/4**, 91-108.
32. GAUTIER J. — Les infections humaines à L.M. — Rev. Prat., 1958, **8/30**, 3481-3485.
33. GERBAUT P., HELLUY J.R., LORRAIN J., BURDIN J.C., PAUL A. et JEANDIN F. — Méningites à L.M. — Rev. Méd. Nancy, 1960, **81/8**, 560-565.

34. HARVIER P., LAVERGNE G. et CLAISSE R. — Infections humaines à L.M. — Paris Méd., 1943, **33**/19, 125-131.
35. KINNON Mc et SWITHINBANK. — Méningitis due to L.M. — The Lancet, 1961, vol. 2, 516-517.
36. KISSEL P., RAUBER G., FEBRY G., GILGENKRANTZ J.H., BURDIN J.C. et CHEVRIER F. — Les formes méningées de la listériose humaine. A propos de deux cas. — Rev. Méd. Nancy, 1960, **81**/8, 551-560.
37. LAPEYSONNIE L. — Listéria et listérioses. Données récentes de biologie et d'épidémiologie. — Biol. Méd., 1959, **48**/2, 99-109.
38. LAUMONNIER R., ROBIN, TAYOT J., NASSEF N. et FORTHOMMI J. — L'anatomie pathologique des listérioses humaines. — Arch. Anat. Patho., 1962, **10**/1, 7-18.
39. LESTRADET. — Infections dues à L.M., leur rapport avec la mononucléose infectieuse. — Ency. Méd. Chir. Mal. Inf., 1952, 8.036, c, 1-2.
40. LUCAS A., BOULEY G. et Coll. — Etude sur la listériose et L.M. dans quelques maladies animales. — Rec. Med. Vet., 1955, **131**/3, 151-170.
41. LUCAS A. et SEELIGER H.P.R. — Types sérologiques de quelques souches de L.M. rencontrées en France. — Rec. Med. Vet., 1957, **133**/7, 373-378.
42. MAIN DE BOISSIERE A., TOURRIS H., BAILLY F., BECHERA. — Méningites néo-natales à L.M. — Arch. Franç. Péd., 1961, **18**/1, 99-103.
43. MARTIN R., SUREAU B. et VIAL H. — Le traitement des infections listériennes. — Vie Méd., 1962, **43**/11, 1616-1626.
44. MILBLED G., WATTEL F., WALLAERT C. et WAROI P. — Listériose méningée de l'adulte. Deux nouvelles observations. — Lille Méd., 1964, **9**/8, 696-699.
45. MONNET P., GAUTHIER J., Mme BONNEFOY, COURTIEU A. — Listériose nodulaire disséminée du nouveau-né. — Sem. Hôpit. Ann. Ped., 1960, **36**/7, 401-403.
46. MOORE S. et WHITMORE D.N. — Case of listeria meningitis. — Brit. Med. Jour., 1960, vol. 2, 1572-1573.
47. NEIMANN N., PIERSON M., LASCOMBES G., GENTIN C. et DUC M. — Méningite à L.M. du nouveau-né. — Sem. Hôpit. Ann. Ped., 1960, **36**/8, 472-473.
48. PANAGET J. — Sur onze cas de listériose néo-natale. — Thèse Rennes, 1962, 2 vol., n° 253.
49. PENEAU J. — Méningite à L.M., Thèse Paris, 1956, n° 242.
50. PICHOT-JANTON G., COUTEL V., PANAGET J., JEZEQUEL. — Réflexions à propos de 11 cas de listériose néo-natale. — Arch. Franç. Péd., 1962, **19**/10, 1363-1364.

51. PIGEAUD H., CONNET G., COURTIER A. — Mort précoce du nouveau-né par infection à listéria. — Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst., 1960, 12/1, 70.
52. RAVAUULT P., RIFFAT G., LEJEUNE E. et COURTIEU. — Sur deux observations de méningite purulente à L.M. — Lyon Méd., 1958, 199/13, 499-508.
53. RAPPAPORT. — Genital listeriosis as a cause of refracted abortion. — The Lancet, 1960, vol. 1, 1273-1275.
54. RAY C.G. et WEDGWOOD R.J. — Listeriosis in new born. On 6 cases and revue of litterature. — Pediatrics, 1964, 34/3, 378-392.
55. ROBIN L.A., LAUMONIER R., FLEURY J. et Coll. — Contribution à l'étude de la listériose humaine. A propos de 6 nouveaux cas. — Presse Méd., 1960, 68/44, 1617-1620.
56. ROBIN L.A. et MAGARD H. — Contribution au diagnostic bactériologique des méningites à L.M. — Ann. Inst. Pasteur, 1960, 99/6, 905-015.
57. SEELIGER H.P.R. — Listeriosis. — 1 vol. Basel 1961, Krager édit.
58. SEELIGER H.P.R., LINZENMEIR C. — Etude sérologique des souches de L.M. isolées en France. — Ann. Inst. Pasteur, 1955, 88/1, 127-128.
59. SOHIER R. — Comportement différent de Erysipelotrix et de Listéria sur milieu de culture à l'esculine. — Ann. Inst. Pasteur, 1948, 74/1, 57-59.
60. THIVOLET J., FROMENT R., CONINA, PANSUC. — Premier cas français d'endocardite à Listéria. — XXXI^e Congrès Franç. de Méd. (communication), Paris 1957, 181-186.
61. TOAFF R., KROCHIK N., RABINOVITZ M. — Genital listeriosis in the male. — Lancet, 1962, vol. 2, 482-483.
62. VERGE J. et GORET P. — Les maladies communes à l'homme et aux animaux. La listériose ou listerellose. — Rec. Méd. Vétérinaire, 1941, 117/1, 5-29.
63. VIALATTE J., GATGE P., CHAVREAU J. — Listériose du nouveau-né. Remarques sur la clinique, la prophylaxie. — Arch. Franç. Péd., 1962, 19/6, 773-779.
64. VOILQUE G. — Contribution à l'étude des infections humaines à L.M. A propos de 5 cas récents. — Thèse Lyon, 1959, n° 105.
65. WAROT P., DESAN J., LESAGE R. et DORCHIES M. — Méningite à L.M. de l'adulte. Un cas de guérison. — Lille Méd., 1962, 7/2, 1051-1054.

